

TÂNIA SEBASTIÃO GONÇALO

**PREVENÇÃO DA TOXOPLASMOSE CONGÉNITA EM
PORTUGAL**

Orientadora: Prof.^a Doutora Helena Ângelo

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Departamento de Ciências da Saúde

Lisboa

2011-2012

TÂNIA SEBASTIÃO GONÇALO

**PREVENÇÃO DA TOXOPLASMOSE CONGÉNITA EM
PORTUGAL**

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Mestrado de Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientadora: Prof.^a Doutora Helena Ângelo

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Departamento de Ciências da Saúde

Lisboa

2011-2012

Dedicatória

A todas as mulheres que sofreram, sofrem e sofrerão, com a infecção por *T. gondii*, ou a possibilidade da mesma, durante a gravidez e, são submetidas a várias medidas de prevenção estritas.

A todas as crianças que nasceram, nascem e nascerão, com toxoplasmose congénita e, são submetidas ao diagnóstico e tratamento.

A todos os profissionais de saúde, que orientam mulheres e crianças susceptíveis e infectadas, com toxoplasmose congénita.

A todos os investigadores, que se dedicam a reavaliar e descobrir as melhores formas de prevenção da doença.

Para todos os citados, espero que esta dissertação proporcione um contributo relevante, em situações futuras.

Agradecimentos

À minha coordenadora e professora, Doutora Helena Ângelo, com amizade, pela orientação, aconselhamento e cordialidade.

À Doutora e professora Anabela Vilarés e à Doutora Maria João Gargaté, pela cordialidade e acessibilidade ao Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge e às ferramentas do mesmo.

A todos que me acompanharam, durante o meu percurso académico.

Resumo

A toxoplasmose congénita é uma doença infecciosa, causada pelo parasita *Toxoplasma gondii* e, adquirida por transmissão materno-fetal, a qual pode acarretar sequelas neurológicas e oculares muito graves, no recém-nascido. O presente estudo incide sobre as linhas de prevenção da doença, em Portugal. A base da prevenção define-se como primária, através da determinação do estatuto imunológico da mulher, do aconselhamento e adopção de medidas higiénico-dietéticas das mulheres seronegativas, de forma a evitar a infecção materna. A vigilância serológica, na detecção de uma possível infecção materna, e a instituição da terapêutica de profilaxia, constituem a prevenção secundária, de modo a evitar a infecção fetal. A prevenção terciária recai, sobre o estabelecimento de um novo esquema terapêutico, dotado de alguma teratogenicidade, com o intuito de minimizar as sequelas da infecção.

Em Portugal, existem muitas mulheres seronegativas, mal informadas acerca da doença, e que não tomam medidas preventivas correctas, para evitar a infecção. Esta problemática é decrescente, de norte para sul do país.

A prevenção da doença pode ser bem-sucedida, através da implementação de directrizes específicas, dirigidas aos diferentes grupos de risco e da orientação correcta, pelos profissionais de saúde. A realização de estudos, em várias áreas de intervenção da doença, optimiza a sua prevenção e a sua relação de custo-benefício.

Palavras-chaves: Toxoplasmose congénita, *Toxoplasma gondii*, Prevenção primária, Prevenção secundária, Prevenção Terciária.

Abstract

Congenital Toxoplasmosis is an infectious disease caused by *Toxoplasma gondii* parasite, acquired by fetal maternal transmission that can result in several neurological and ocular sequelae on new-borne. This study is focused in lines of disease prevention, in Portugal. The prevention base is defined like primary through in determination of immunological status on women, hygienic-dietary measures of adoption and counseling of seronegative women to avoid maternal infection. The serological vigilance in detection of a possible maternal infection and the establishment of prophylactic therapeutic, constitute the secondary prevention, in order to avoid fetal infection. The focused of tertiary prevention in constitution of a new therapeutic scheme, endowed with some teratogenicity, with the aim of minimize infection sequelae.

In Portugal, there are many seronegative women, misinformed about disease and that don't practice preventive care, correctly. This problematic is decreasing from north to south.

Disease prevention will be successful, through the implementation of specific guidelines, directed to the different risk groups and the correct orientation, by health professionals. The accomplishment of studies in various fields of disease intervention optimizes its prevention and its cost-benefit relationship.

Keywords: Congenital toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, Primary prevention, Secondary prevention, Tertiary prevention.

Abreviaturas

CHTMAD: Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro.

DNA: deoxyribonucleic acid.

EDTA: Ethylenediamine tetraacetic acid.

ELISA: Enzyme - Linked Immunosorbent Assay

Ig: Imunoglobulina.

IL: Interleucinas.

INSRJ: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

LA: Líquido amniótico.

Linfócitos TH: T Helper.

NK: Natural killers.

PCR: Polimerase chain reaction.

SPP: Sociedade Portuguesa de Pediatria.

VIH-SIDA: Vírus de imunodeficiência humana - Síndrome da imunodeficiência adquirida.

Índice

| | |
|--|-----------|
| Introdução | 1 |
| CAPÍTULO 1 - Toxoplasma gondii | 4 |
| 1.1 Caracterização geral | 4 |
| 1.2 Ciclo biológico | 5 |
| 1.2.1 Fase sexuada..... | 5 |
| 1.2.2 Fase assexuada | 6 |
| 1.3. Análise da Genómica | 7 |
| CAPÍTULO 2 - Toxoplasmose congénita | 8 |
| 2.1 Factores e grupos de risco | 8 |
| 2.2 Transmissão vertical..... | 9 |
| 2.3. Epidemiologia em Portugal..... | 11 |
| 2.4. Aspectos imunológicos..... | 15 |
| 2.5. Quadro clínico | 16 |
| CAPÍTULO 3 - Linhas de prevenção da toxoplasmose congénita..... | 20 |
| 3.1. Prevenção Primária..... | 20 |
| 3.1.1 Determinação do estatuto imunitário | 21 |
| 3.1.1.1. Cenários serológicos | 23 |
| 3.1.2. Implementação de medidas higiénicas e dietéticas | 24 |
| 3.2. Prevenção Secundária | 25 |
| 3.2.1. Seguimento serológico materno | 25 |
| 3.2.2. Relação custo-benefício | 27 |
| 3.2.2. Terapêutica farmacológica na infecção materna | 28 |
| 3.3. Prevenção terciária..... | 30 |
| 3.3.1. Técnicas de diagnóstico pré-natal | 30 |
| 3.3.2. Tratamento farmacológico do feto infectado | 32 |
| 3.3.2.1. Esquema terapêutico: outras considerações | 34 |

| | |
|---|-----------|
| 3.3.3. Diagnóstico neo-natal e pós-natal | 36 |
| 3.3.4. Tratamento farmacológico do recém-nascido | 38 |
| CAPÍTULO 4 - Implementação de programas e estratégias de prevenção da toxoplasmose congênita | 40 |
| CONCLUSÃO..... | 42 |
| Bibliografia | 45 |
| Glossário | 48 |
| Anexos..... | A |
| Anexo I..... | A |
| Anexo II..... | B |
| Anexo III..... | E |
| Anexo IV | F |
| Anexo V | K |
| Anexo VI | M |

Índice de ilustrações

| | |
|---|----|
| Ilustração 1 – Tabela correspondente à distribuição regional dos inquéritos do estudo efectuado..... | 11 |
| Ilustração 2 – Tabela correspondente às faixas etárias das mulheres abrangidas pelo estudo efectuado..... | 12 |
| Ilustração 3 - Toxoplasmose Congénita. Coriorretinite na mácula do olho esquerdo. | 17 |
| Ilustração 4 - Bebé com Hidrocefalia..... | 19 |
| Ilustração 5 - Tabela correspondente aos esquemas terapêuticos para a Toxoplasmose definida como sintomática..... | 38 |

Introdução

A toxoplasmose é uma zoonose, de distribuição geográfica mundial equitativa, causada por *Toxoplasma gondii*, um parasita eucarionte e intracelular obrigatório, de carácter oportunista, motivo pelo qual se encontra inserido, na lista das 10 infecções oportunistas mais frequentes (Tamma & Serwint, 2007). A doença afecta um conjunto amplo de animais, como aves e mamíferos domésticos, incluindo os gatos e os humanos (Kaul, 2004). Com o aparecimento da pandemia do VIH-SIDA, na década de 80, a toxoplasmose passou a ser considerada uma parasitose emergente (Esteves, 2005). Actualmente, a toxoplasmose está inserida no *complexo TORCH*, o qual engloba as cinco maiores infecções perinatais, ou seja, aquelas que podem provocar severas anomalias (Kaye, 2011). Como agente infeccioso e factor ambiental, *T. gondii* pode provocar efeitos teratogénicos nos embriões e fetos, pelo que é referenciado como etiologia de anomalias congénitas humanas, podendo causar toxoplasmose congénita.

A exposição deste trabalho visa a reflexão, sobre as metodologias actuais de prevenção da toxoplasmose congénita, de forma a analisá-las e apurar a necessidade de alterações e aperfeiçoamentos nas mesmas. Portanto, pretende-se sensibilizar para a relevância do desenvolvimento de estudos imunológicos e epidemiológicos, sobre a problemática em debate, os quais são escassos em Portugal. Existem poucos dados sobre o estado imunológico das mulheres, em Portugal, para a toxoplasmose (Moura George, Norma 037/2011). O potencial risco de transmissão congénita surge, quando a primo-infecção ou infecção aguda da mulher (exposição pela 1ª vez), ocorre durante a gestação (Mendes da Graça, 2010). Consequentemente, pode ocorrer infecção fetal, por migração transplacentária de taquizoítos - forma infectante de *T. gondii* (Direcção-Geral de Saúde, 2000-48p.). A taxa de invasão e o índice de crescimento dos taquizoítos variam, com a estirpe em causa e o tipo de células hospedeiras, apesar de nunca se terem observado diferenças estruturais nos taquizoítos, nos diferentes genótipos, até hoje (Esteves, 2005). Porém, a infecção fetal também pode advir de uma infecção latente pré-concepcional, com a migração de quistos - formas de resistência de *T. gondii*, acoplados no endométrio uterino, por via transplacentária ou transamniótica (Direcção-Geral de Saúde, 2000-48p.). Por este motivo, o período compreendido entre a primo-infecção e a concepção deve distar, pelo menos, 6 meses (Machado, 2005).

A gravidade ou severidade da infecção fetal, por transmissão vertical é inversamente proporcional ao período gestacional: no 3º trimestre, o risco de transmissão é

maior e a gravidade das consequências para o feto, são moderadas. Ao invés, no 1º trimestre, a severidade das anomalias congénitas é maior, apesar do menor risco de transmissão materno-fetal (Moura George, Norma 037/2011). Além da idade gestacional, existem outros factores, que determinam o grau de severidade da infecção e dos danos causados ao feto, como o estágio ou forma do parasita, carga parasitária e estado imunológico da mulher, entre outros (Montaño, 2010). A identificação e caracterização genotípica e fenotípica, das estirpes de *T. gondii* influenciam o prognóstico e diagnóstico da infecção, de forma a coadjuvar as linhas de escolha, na prevenção. O perfil genotípico deve ser determinado, sempre que possível. Em Portugal, verifica-se uma predominância da estirpe do tipo II (Esteves, 2005). Existem também estirpes recombinantes, embora o genótipo do tipo I tenha sido o mais isolado, em casos de toxoplasmose congénita, a nível mundial (Dubey, 2010).

Na actualidade, em Portugal, realiza-se um rastreio para a toxoplasmose, na consulta pré-concepcional ou na 1ª consulta da gravidez. O resultado da IgG é determinante para a posterior intervenção: se a mulher apresentar IgG anti-toxoplasma, a análise não se repete; porém se não forem detectadas IgG específicas, o teste serológico deve ser repetido uma vez, por trimestre, de forma a detectar uma possível seroconversão, durante a gestação. Neste caso, a mulher grávida deve ser orientada e sensibilizada, para a adopção de cuidados primários básicos (medidas higiénicas e dietéticas) ou ser correctamente tratada, quando é identificada a infecção materna e fetal. Presentemente, os obstetras tem realizado uma correcta e útil instrução primária, e assim, a grávida tem conhecimento da existência da toxoplasmose e de como evitar a infecção (SPP & INSRJ). A optimização das formas de intervenção clínica e o investimento na prevenção primária, secundária e terciária, tornam os procedimentos contra a infecção, mais seguros e eficazes. Porém, a complexidade do diagnóstico e a diversidade da terapia farmacológica, quer durante a gravidez, quer no recém-nascido, dificultam a escolha e decisão dos esquemas terapêuticos a aplicar, pelo que são factores, que suscitam grande preocupação (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

Em suma, a problemática em estudo recai sobre a prevenção de uma infecção materna aguda, numa situação pré-concepcional ou concepcional, incide sobre a prevenção da infecção fetal e, em casos de confirmação de infecção fetal, abrange a abordagem de métodos preventivos, de forma a minorar as sequelas ou consequências para o feto. Para tal, recorreu-se a alguns estudos epidemiológicos, serológicos e a nível da genómica da parasitose, de algumas regiões do país, cedidos pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; artigos científicos, protocolos de vigilância epidemiológica da infecção congénita, elaborados pela Sociedade Portuguesa de Pediatria, Instituto Nacional de Saúde

Dr. Ricardo Jorge e Direcção-Geral de Saúde; livros técnicos relacionados com os temas, gráficos e dados da BioMérieux e da Roche Farmacêutica Química, entre outros. A norma adoptada para as citações e referências bibliográficas, foi a Norma APA 5ª edição. Salienta-se que, este documento não foi redigido, de acordo com o novo acordo ortográfico. A sua estrutura apresenta uma organização dedutiva, pelo que se iniciou a caracterização do parasita, posteriormente a caracterização múltipla da doença ou infecção e findando, com a exposição das diferentes linhas de prevenção da doença – primária, secundária e terciária e as respectivas estratégias de prevenção.

CAPÍTULO 1 - *Toxoplasma gondii*

1.1 Caracterização geral

Toxoplasma gondii é a única espécie conhecida, do género *Toxoplasma*, que infecta todos os hospedeiros. Este parasita é amplamente usado, como modelo, no estudo de células biológicas do Filo Apicomplexa, uma vez que possuiu dimensões suficientemente grandes, que permitem a sua visualização, em microscopia. Teoricamente, pode multiplicar-se em qualquer linhagem celular de animais de sangue quente, pelo que em laboratório, se mantêm as estirpes isoladas em ratos e/ou em culturas celulares, por tempo indefinido. Outro benefício da utilização, deste parasita é a facilidade de manipulação genética, com protocolos elaborados para a genética clássica e recombinante, devido à sua elevada eficiência na transfecção e expressão dos marcadores de epítomos (Dubey, 2010).

Em 1908, Nicolle e Manceaux encontraram um protozoário, em tecidos de um roedor, da espécie *Ctenodactylus gundi*, durante a pesquisa de *Leishmania* sp., nesse animal. Inicialmente, Nicolle acreditou que o parasita fosse um piroplasma (*Leishmania*). Posteriormente, com base na sua morfologia e hospedeiro-alvo, admitiu a descoberta de um novo organismo, designado de *Toxoplasma gondii* (Dubey, 2010). Ver marcos históricos do parasita, em **Anexo II**.

O *T. gondii* possuiu uma elevada mobilidade e ubiquidade, movendo-se activamente na corrente sanguínea e linfática, através da barreira hematoencefálica, parede intestinal e placenta (Kaye, 2011).

1.2 Ciclo biológico

O ciclo de vida ou biológico de *T. gondii* caracteriza-se como heteroxeno, uma vez que possui hospedeiros definitivos ou completos (felídeos/gatos) e hospedeiros intermediários ou incompletos (mamíferos, herbívoros e aves). Os hospedeiros completos apresentam uma fase sexuada e outra fase assexuada. Os hospedeiros incompletos, apenas se multiplicam, assexuadamente (Neves, 2004). A imagem ilustrativa do ciclo de vida encontra-se, no Anexo I.

1.2.1 Fase sexuada

A fase sexuada é iniciada, quando um gato ingere qualquer uma das três formas de transmissão: taquizoíto, quisto contendo bradizoítos e oocistos. As formas infectantes podem penetrar no epitélio intestinal e multiplicarem-se, originando um conjunto de merozoítos, os quais permanecem encerrados, no interior de um vacúolo celular. A lise do vacúolo liberta e dissemina os merozoítos, que vão infectar novas células. Os merozoítos evoluem para gametócitos, os quais sofrem um processo de maturação, originando os gâmetas: o microgâmeta fecunda o macrogâmeta, formando o zigoto. Este último reveste-se de uma parede, originando o oocisto. Após alguns dias, o oocisto, ainda imaturo, é excretado, juntamente com as fezes. O período compreendido entre a infecção inicial e a libertação dos oocistos, varia de acordo com a estrutura infecciosa contaminante, sendo mais curto, quando a infecção resulta da ingestão de quistos teciduais (3-10 dias), do que após a ingestão de oocistos (superior a 18 dias), independentemente da dose infectante (Dubey, 2010).

No exterior, os oocistos sofrem maturação, por um processo de esporogonia, formando esporozoítos. O oocisto maduro pode manter-se viável, em solo húmido, durante meses (Martins, 2002).

1.2.2 Fase assexuada

Qualquer animal de sangue quente, incluindo o homem, pode ingerir oocistos, contendo esporozoítos, tornando-se hospedeiro intermediário. O parasita é capaz de infectar estes hospedeiros, replicando-se no interior de qualquer célula nucleada. Os esporozoítos penetram nas células do hospedeiro, e transformam-se em taquizoítos, os quais possuem replicação rápida e disseminam-se, por novas células, caracterizando a infecção aguda. Com a multiplicação e propagação dos taquizoítos, surge a imunidade específica. Em alguns casos, pode ocorrer a morte do hospedeiro imunocomprometido ou morte fetal. Como consequência da resposta imunitária, os taquizoítos diferenciam-se em bradizoítos, os quais constituem uma forma de latência, quando encerrados no interior dos quistos teciduais (Dubey, 2010). Os bradizoítos possuem uma multiplicação lenta, constituindo a infecção crónica (Neves, 2004). Os quistos, contendo bradizoítos, podem permanecer no hospedeiro, durante meses ou anos. Pode surgir uma reactivação espontânea, em que os bradizoítos se reverterem de novo, em taquizoítos. Porém, geralmente, uma resposta imunitária eficiente, impede a disseminação dos taquizoítos. Esta situação, verifica-se nos indivíduos imunocomprometidos, com mais frequência (Black & Boothroyd, 2000).

A transmissão da infecção pode dar-se, quando um hospedeiro susceptível, intermediário ou definitivo, ingere quistos teciduais viáveis, provenientes de animais com infecção crónica. Os bradizoítos são libertados, no epitélio intestinal e voltam a diferenciar-se, em taquizoítos (Dubey, 2010).

1.3. Análise da Genómica

As populações de *T. gondii* têm sido agrupadas, em 3 linhagens clonais: I, II e III, com base no estudo das sequências, que flanqueiam o gene sag 2, codificado pela proteína de superfície p22 do taquizoíto. Esta diversidade baseia-se nas diferenças existentes num nucleótido (citosina ou timina), em cada uma das extremidades do gene. Outros estudos genéticos demonstram que, existem 2 grupos clonais, contendo 3 tipologias: as I e II pertencem ao grupo clonal 2, uma vez que expressam alelos idênticos, para algumas proteínas; o tipo I pertence ao grupo clonal 1. Os 3 genótipos são predominantes e originaram-se, pelo cruzamento de duas estirpes não parentais. Nas 3 linhagens clonais predominantes, as diferenças a nível das sequências de DNA são inferiores a 2%. A estrutura clonal depende das condições de transmissão e reprodução (Esteves, 2005). A recombinação genética de estirpes diferentes tem sido descrita, casualmente (Howe, Honore, Sibley, & Derouin, 1997). As estirpes do genótipo I são as mais virulentas, para todos os hospedeiros: são as mais isoladas, para situações graves de toxoplasmose congénita (Romand, Chosson, Franck, Wallon, Kieffer, & Kaiser, 2004). A diferenciação das estirpes tem sido, um grande alvo de estudo. Porém existem limitações neste estudo, como dificuldades de isolamento, na manutenção das várias formas do parasita e condições de temperaturas inadequadas. Os estudos mais recentes utilizam marcadores fenotípicos, serológicos e genéticos, para classificar as estirpes e estabelecer uma correlação, entre a diferenciação e a virulência do parasita. As técnicas utilizadas são a electroforese enzimática, recorrendo a marcadores isoenzimáticos dos taquizoítos; a ELISA, através da tipagem das estirpes no soro, com técnica não invasiva, a qual evita o viés; várias técnicas que recorrem a PCR, sequenciação de DNA e microssatélites, utilizando pequenas sequências repetidas de 2-6 nucleotídeos, muito polimórficos. A interdependência entre as manifestações clínicas e as estirpes, também foi averiguada nos 3 genótipos. Nas linfadenopatias, estão descritos apenas, casos de isolamentos de estirpes do tipo II. Na coriorretinite foram identificadas estirpes, do tipo I e recombinantes. As estirpes do tipo II podem ser extremamente agressivas, para o feto, em algumas situações da infecção fetal (Esteves, 2005). As proteínas recombinantes constituem ferramentas, no diagnóstico serológico da toxoplasmose, podendo distinguir as fases agudas e crónicas (Switaj, Master, Skrzypczak, & Zaborowski, 2005).

CAPÍTULO 2 - Toxoplasmose congénita

2.1 Factores e grupos de risco

A exposição a fontes de contaminação, por *T. gondii* está dependente de factores geográficos, climáticos, hábitos alimentares, tipo de trabalho e zona de residência.

Os factores de risco estão directamente relacionados, ao contacto com gatos vadios ou domésticos, presentes em casa e mais especificamente, a fezes de gato, uma vez que é o hospedeiro definitivo e completo (Dubey, 2010).

Qualquer trabalho ou actividade que exponha uma mulher grávida, ao contacto directo com o solo, areia, lixo ou outro material que possa estar contaminado, com fezes de gato, contendo oocistos, representa um risco de infecção. A ingestão de alimentos crus, cultivados em solo, conspurcados com fezes de gato, também constitui um factor de risco, para aquisição de toxoplasmose (Kaye, 2011).

Os regimes alimentares carnívoros e omnívoros são os de maior risco, para a infecção: a ingestão de carne mal cozida ou crua, ovos crus e leite não pasteurizado, durante a gravidez, representam um risco, pois os tecidos podem conter quistos de *T. gondii* e se estes não forem destruídos, pelo calor do cozimento ou práticas de preparação de alimentos, podem infectar a mulher grávida. Os quistos podem resistir ao frio, durante semanas, mas o congelamento a -12°C, inviabiliza-os (Neves, 2004). Outras condutas, que podem conduzir à contaminação são: a higiene inadequada de mãos, durante ou imediatamente após a preparação de alimentos e a ingestão de água não tratada.

As frutas, vegetais e legumes não lavados contêm oocistos, eventualmente viáveis. A areia e terra presente nos jardins, assim como o lixo e a água, também podem estar contaminados, por oocistos. Os oocistos são estruturas com elevada infecciosidade, após esporulação. Os taquizoítos são estruturas frágeis, podendo ser destruídas, pelo processo de pasteurização.

Outros eventos de potencial risco, embora menos frequentes, são as transfusões de sangue e transplantes de órgãos infectados, com o referido parasita e aquisição acidental em laboratório, por manipulação de taquizoítos. Os fluídos biológicos, como o sangue e o leite, contêm taquizoítos e são fontes de contaminação, quando entram em contacto, com as mucosas e feridas (Dubey, 2010).

O grupo de risco na aquisição de toxoplasmose congénita é constituído, por fetos de mulheres, com suspeita de infecção primária, as quais foram contaminadas, depois da concepção ou no período periconcepcional. Assim, podemos encontrar neste grupo, fetos e

recém-nascidos de mães, com infecção primária comprovada, durante a gestação (seroconversão), com IgM e IgG positivas, independentemente do valor da avidéz, com IgM positiva e IgG negativa, casos em que tenha sido realizada a PCR e identificado *T. gondii*, no líquido amniótico e filhos de mulheres, com imunossupressão de etiologia diversa (SPP & INSRJ).

2.2 Transmissão vertical

A transmissão transplacentária ocorre, em aproximadamente 40% das gestações, quando a mãe sofre a primo-infecção (exposição pela 1ª vez), durante a gravidez (Kaye, 2011).

A infecção parasitária materna é maioritariamente assintomática, ou seja, silenciosa, apesar de manter o potencial infectante *in utero*, para o feto. A infecção fetal ocorre, por dois mecanismos: migração transplacentária de taquizoítos, como consequência da infecção aguda da mãe grávida e por via transplacentária ou transamniótica, durante a infecção latente pré-concepcional, através de quistos acantonados no endométrio uterino (Direcção-Geral de Saúde, 2000-48p.). Em casos excepcionais, a transfusão de leucócitos agrupados, pode causar infecção fetal, por transmissão transplacentária de taquizoítos, da mãe para o feto, apesar da transfusão do mesmo tipo de sangue, não constituir um risco. Os taquizoítos são incapazes de sobreviver, fora do hospedeiro e são destruídos pelas secreções gástricas (Dubey, 2010).

A placenta é um órgão, cuja função é a troca de nutrientes e metabolitos, entre a mãe e o feto, uma vez que os vasos sanguíneos de ambos estão, em estreito contacto (Mendes da Graça, 2010). Desta forma, para ocorrer infecção fetal, é necessário que ocorra a passagem de *Toxoplasma gondii*, do sangue materno para a placenta, provocando placentite, durante a gestação. Posteriormente, o parasita atinge o feto. A passagem do parasita da mãe para a placenta e desta para o feto, pode realizar-se, em simultâneo ou distar algum período de tempo, cujo intervalo está dependente de alguns factores: características do parasita, particularidades imunitárias da mulher grávida e maturação placentária e fetal, ou seja, a agressividade, estágio, dimensão do inóculo do parasita e a sua estirpe, assim como, a perfusão placentária e a existência/ ausência de anticorpos maternos e fetais (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

Em geral, apenas as seroconversões que ocorrem durante a gravidez, podem afectar o feto, apesar de existirem alguns casos reportados de infecções fetais, resultantes

da ocorrência de seroconversões anteriores à gravidez, em mães seropositivas e imunocompetentes (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

O risco e gravidade para o feto, estão relacionados com a idade gestatória e com capacidade imunitária do feto, aquando da parasitémia (Direcção-Geral de Saúde, 2000-48p.). A taxa de infecção é muito maior, quando o contacto primário da grávida ocorre no 3º trimestre de gravidez (65%), do que no 1º trimestre (17%), mas a gravidade de afecção, neste último caso, é maior (Mendes da Graça, 2010). Porém, quando o contacto referido ocorre, durante o 2º trimestre, as consequências podem variar de leves a severas e dependem de factores individuais (Kaye, 2011).

Em suma, a infecção materna, muito precoce, durante a gestação, pode conduzir à morte fetal e aborto espontâneo. Um pouco mais tardia, mas ainda no início da gravidez, provoca uma afecção fetal severa e grave, embora ocorra raramente. Quanto mais tardio for o período de gestação, maiores são as probabilidades de o feto ser infectado, mas a gravidade é menor e o recém-nascido é assintomático, na maioria dos casos (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

2.3. Epidemiologia em Portugal

Em Portugal, a seroprevalência varia, nas diferentes áreas geográficas do país e até, entre grupos ou populações, que vivem na mesma área. Há 20 anos atrás, foi realizado um estudo na maternidade do hospital D. Estefânia, onde se verificou uma taxa de seropositividade, em 1943 análises serológicas, de cerca de 40%. Entre 2003-2006, analisaram-se 2243 grávidas e a taxa de seropositividade diminuiu, para 26,4%, pelo que a taxa de seroconversão, também desceu. Estes dados epidemiológicos são corroborados, com o estudo descrito, a seguir (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

Num estudo observacional foram realizados inquéritos, entre Janeiro e Junho de 2004, envolvendo puérperas de Portugal Continental. Este projecto foi submetido à aprovação da Comissão de Ética do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge e das comissões de ética dos Hospitais, quando solicitados. O inquérito abrangeu 48 hospitais públicos e maternidades de Portugal Continental, com valência de Obstetrícia. Obtiveram-se respostas válidas de 7362 mulheres. Para todos os testes estatísticos, foi estabelecido um nível de significância de 5%. Os inquéritos apresentaram uma distribuição não equitativa, pelo país. A percentagem de distribuição de inquéritos, por região está exposta, na tabela abaixo (Machado M. I., 2005).

Ilustração 1 – Tabela correspondente à distribuição regional dos inquéritos do estudo efectuado.

| Regiões | | Quando se considera 3 regiões (%) | Quando se considera 5 regiões (%) |
|---------|----------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Norte | | 32,7 | 32,7 |
| Centro | | 27,3 | 27,3 |
| Sul | LVT | 40,1 | 30,4 |
| | Alentejo | | 6,8 |
| | Algarve | | 2,9 |

Da amostra populacional de 7362, 7215 revelaram o parâmetro “idade”.

Ilustração 2 – Tabela correspondente às faixas etárias das mulheres abrangidas pelo estudo efectuado

| Faixa Etária | Pacientes (%) |
|---------------------|----------------------|
| < 20 anos | 5,3 |
| 20-29 anos | 51,9 |
| 30-39 anos | 40,8 |
| ≥ 40 anos | 2,0 |

Da amostra populacional referida, 7220 responderam à questão “Já ouviu falar da toxoplasmose?”, em que 77,3% afirmaram que sim e 22,7%, afirmaram que nunca ouviram falar da doença. Quando se aprofundou a questão às mulheres, que já ouviram falar da doença, foi perguntado “Sabe o que é a toxoplasmose?”. Desse universo, 85,7% afirmaram que sim. O conhecimento acerca da toxoplasmose é maior na zona Sul e inferior na zona Norte. No centro, existe muita variabilidade, nesse âmbito. A idade demonstrou ser um factor relevante de conhecimento, onde as mulheres com menos de 20 anos são aquelas, que desconhecem mais a doença e quem menos sabem, em que consiste a infecção. Também foram aquelas que, menos realizaram exames. As mulheres das restantes faixas etárias, possuem um grau de conhecimento próximo, sobre a existência e definição da doença, destacando-se as faixas etárias, superiores a 30 anos. Relativamente à fonte de informação sobre a toxoplasmose, a maioria das mulheres foram informadas, irrefutavelmente, pelo médico. Outras fontes, mais escassas, foram os enfermeiros, professor, farmacêuticos e outros. Muitas mulheres foram informadas, nos centros de saúde e hospitais, porém a maioria foi informada, noutros locais. Nos locais de prestação dos cuidados de saúde, nos quais a informação foi transmitida pelo médico, uma grande parte foi verificada, nos centros de saúde (43,1%) e uma minoria, no hospital (17%). Porém, cerca de 40% do conhecimento transmitido pelo médico, acerca da infecção, foi feito noutros locais. Na tomada de medidas de prevenção da toxoplasmose congénita, questionou-se quem tinha feito análises para a toxoplasmose, antes da gestação. Obtiveram-se 5554 respostas, nas quais a maioria afirmou que sim (54,3%), uma porção respondeu que não (35,6%) e, uma escassa parte, não sabe (10,1%). No estudo dos resultados das análises, de um universo de 2964 respostas, verificou-se que 29,3%, já eram imunes antes da gestação, pelo que 64,3% eram seronegativas. Analisando a gestação presente, 86% das puérperas realizou análises, para a toxoplasmose. Apenas 4,2% das gestantes, não efectuaram análises e cerca de 10%, não sabe se as realizou. A periodicidade com que as análises foram realizadas, distribui-se por: apenas no início (19,6%), mensalmente (16,2%) e

trimestralmente (64,2%). Desta amostra de três frequências, os resultados dos testes serológicos, foram os seguintes: Positivo (27,8%), Negativo (65,8%) e Não sabe (6,4%). O número de mulheres, que efectuou análises para a toxoplasmose, aumenta de Norte (79,6%), para Sul do país (90,7%), de forma crescente. Na aquisição de cuidados primários, 67,1% das mulheres afirmaram ter tomado algum cuidado especial, tendo em conta que, pode não ter sido o mais correcto ou eficaz; 24,7% confessaram não ter tomado qualquer cuidado e 8,2%, não sabem. Estes resultados revelam que, a informação foi mal transmitida.

Desta forma, utilizando os testes de Fisher e Qui-quadrado, para variáveis qualitativas, avaliou-se a qualidade da prevenção secundária, em que se verificou que, 62,1% das mulheres seropositivas adoptam cuidados supérfluos e 18% das mulheres seronegativas carecem de falta de cuidados. No contexto das mulheres seropositivas, que efectuaram gastos supérfluos, apurou-se que 98,8% das primíparas e 57,9% das múltiparas repetem, desnecessariamente as análises. Observou-se ainda que, no âmbito das mulheres seropositivas, 10,7% realizaram exames mensais e 49,5% realizaram exames trimestrais. Os factores descritos conotam uma incorrecta prevenção primária e secundária. O risco de uma mulher não realizar análises, é elevado, sabendo que esta não realizou as mesmas, anteriormente, sendo um facto alarmante (Machado M. P., 2005). Para uma percepção mais singular, sobre a tomada de cuidados primários e secundários, a nível distrital, ver Anexo VI.

Em suma, no norte do país, foi onde se verificou um grau de conhecimento menor, acerca da doença e a realização de uma prevenção menos correcta. Na prevenção primária, as medidas mais conhecidas pelas puérperas são: “Comer carne e peixe bem passados” e “Evitar contacto com gatos e cães”. A seroprevalência da doença é superior no Norte do país, em relação ao Centro e Sul do país, uma vez que, na zona Norte, o nível de conhecimento e o risco de efectuar testes serológicos, é inferior (Machado M. I., 2005).

Um estudo caso-controlo, publicado em 2011, em que se pretendia analisar, os factores de riscos associados à seroprevalência da toxoplasmose, em mulheres em idade fértil, na zona de Trás-os-Montes e Alto Douro, foram seleccionados 343 participantes do Hospital Público CHTMAD e 58 de clínicas privadas. As fontes de informação foram inquéritos individuais e os parâmetros destes, incluem: idade, naturalidade, residência (urbana ou rural), tipo de casa (apartamento ou vivenda), conhecimento sobre a toxoplasmose, consumo de frutas e vegetais crus e não lavados, consumo de carne (porco, coelho, vaca, cabra, cordeiro, aves domésticas), consumo de carne crua ou mal cozinhada/mal passada, consumo de carne de porco (cozinhada vs. curada ou defumada), realização de actividades relacionadas com o solo, uso de luvas e contacto com gatos. A caracterização da exposição foi feita, através de 12 factores de risco: foi calculado o odds

ratio (ORs) de exposição aos factores de risco, cujos valores exprimem a intensidade, entre a ocorrência ou existência de toxoplasmose e a exposição aos factores de riscos.

Duma amostra de 401 mulheres, 98 tem anticorpos: 92 tem apenas IgG (19-45 anos), 2 tem apenas IgM (28-32 anos) e 4 tem ambas (24-35). O grande e principal factor de risco foi a falta do uso de luvas, aquando das actividades relacionadas com o solo. Estimou-se que, o factor protector da infecção é o uso de luvas. Daí, o solo, a areia e a água não tratada, são fontes de infecção, uma vez que podem conter oócitos viáveis, durante anos (Lopes, et al., 2011).

A seroprevalência é mais elevada, em mulheres que não usam luvas, do que em mulheres que usam luvas ou não tem contacto, com actividades relacionadas com o solo. O estudo revelou o consumo de frutos e vegetais não lavados, como o segundo maior factor de risco. O consumo de carne de porco, curada ou fumada é o terceiro maior factor de risco, pelo que a carne de porco, apenas cozinhada, demonstrou não ter interferência na infecção. Esta diferença estatisticamente significativa, pode dever-se ao facto dos processos de cura da carne de porco, não destruírem os quistos teciduais (Lopes, et al., 2011). Este estudo revelou, não existirem diferenças estatisticamente significativas, entre consumir carne mal passada e carne bem passada, apesar de algumas fontes afirmarem que, o consumo de carne mal cozinhada é um factor de risco elevado, para a infecção (Cook AJ., 2000).

Outro estudo, relativamente recente, efectuado no Laboratório de Análises Clínicas Canidelo, S.A., Dra. Isabel Vicente (LIV), localizado em várias localidades, dos Distritos do Porto e Aveiro, foi realizado entre Janeiro de 2006 e Maio de 2009. Nele propôs-se estudar, a epidemiologia da vigilância serológica. Neste período, verificou-se que a maioria das grávidas são seronegativas, com uma taxa média de, aproximadamente 76%. A taxa média de mulheres imunes, em idade fértil, está próximo dos 37%. Constatou-se que, em média, 46% das grávidas não imunes, não realizaram vigilância serológica e uma média de 12% das grávidas seropositivas efectuou, uma vigilância secundária desnecessária. A idade gestacional de realização do primeiro teste serológico, também foi alvo deste estudo. A maioria das grávidas realizou a primeira serologia, no 1º trimestre da gravidez, havendo uma descida gradual, no decorrer da gestação, isto é, uma queda gradual do número de mulheres, que realizaram a primeira serologia, nos 2º e 3º trimestres, respectivamente. A observação da periodicidade da vigilância serológica, das grávidas não imunes revelou que, a maioria, ou seja, perto de 64%, apenas realizou o teste serológico, uma vez, durante a gestação. Uma taxa média de mulheres não imunes, de 25% realizou o teste, duas vezes, durante a gravidez e a frequência de 3 e 4 vezes, na mesma situação, apresentou uma escassa taxa média, de 10% e 2%, respectivamente. A prevenção serológica revelou-se incorrecta, em algumas situações (Santos, 2009).

Realizou-se um estudo com duração de 2 anos – 2006 e 2007, elaborado pela Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Hospital de Dona Estefânia, em parceria com o INSRJ, de forma a apurar a vigilância epidemiológica da infecção congénita, por *Toxoplasma gondii*, através do registo da mesma. Apesar da elevada abrangência do estudo, pela realização de amniocentese nas grávidas, PCR no LA, determinação da IgM no LA e inoculação de LA no murganho, nas grávidas e recém-nascidos, os resultados foram inconclusivos. Este facto deve-se, ao escasso número de notificações e discordância de resultados, o que reporta uma incidência de 2,9/ 100 000 nados-vivos, sendo inferior ao esperado, de acordo com os valores do INSRJ (Neto & Ângelo, 2011). O inquérito concebido para notificação deste estudo, assim como os seus materiais e métodos, encontram-se em **Anexo V**.

2.4. Aspectos imunológicos

O parasita intracelular *T. gondii* invade o organismo humano, desencadeando 3 tipos de resposta imunológica. Inicialmente surge, uma imunidade imediata e não específica, designada de humoral, a qual impede o parasita de se multiplicar e causar danos ao hospedeiro, enquanto este não desenvolve a imunidade específica. Posteriormente, há a produção de imunoglobulinas, com fraco poder protector que, praticamente só permitem o diagnóstico da infecção. Mais tardiamente surge, a imunidade celular - específica, verdadeiramente protectora e eficaz na defesa do hospedeiro (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). A imunidade gestacional celular é mediada, predominantemente por linfócitos TH2, na manutenção da gestação (Piccinni, Scaletti, Maggi, & Romagnani, 2000). A progesterona promove a produção de citocinas IL-4 e IL-5, essenciais para a implantação do embrião e controlam a actividade das células NK (Szekeres-Bartho, 2002). A resposta dos linfócitos TH2 inibe, a resposta dos linfócitos TH1 e permite a sobrevivência fetal, porém tornam as gestantes mais susceptíveis à infecção intracelular, como a toxoplasmose (Piccinni, Scaletti, Maggi, & Romagnani, 2000). Alguns autores demonstraram que, os linfócitos TH2, as citocinas IL-4 e outras substâncias, estão envolvidos nos mecanismos de susceptibilidade à infecção congénita e aumentam a passagem transplacentária do parasita (Szekeres-Bartho, 2002).

2.5. Quadro clínico

A infecção materno-fetal pode, conduzir a uma ampla variedade de sinais e sintomas, no feto e no bebé, incluindo aborto espontâneo, nados-mortos e nados-vivos, com doença grave, apesar da maioria das crianças serem assintomáticas, no nascimento (Dubey, 2010).

A partir do nascimento, podem considerar-se as seguintes fases de sintomatologia, pela ordem em que surgem: doença neonatal sintomática, manifestação da doença ao longo do 1º mês de vida e sequelas de uma infecção prévia, não diagnosticada, que apenas se revela, na infância ou adolescência. Além destes três cenários, também pode ocorrer outra forma de manifestação: a fase subclínica da doença (Martins, 2002). Geralmente, a maioria das crianças são assintomáticas ou apresentam um quadro subclínico, à nascença, dificultando o diagnóstico (Kaye, 2011).

O quadro clássico, que inclui as manifestações sintomáticas e graves da doença, é designado de Tríade de Sabin, a qual abrange as calcificações cerebrais periventriculares, coriorretinite e hidrocefalia. Este panorama deve alertar, qualquer prestador de cuidados de saúde, para a possibilidade de existência de toxoplasmose congénita, ainda que poucos recém-nascidos manifestem o quadro completo. Também podem ocorrer, isoladamente ou em associação, outras manifestações, tais como: atraso no crescimento, hidropsia fetal não-imunológica, hepato-esplenomegália, microcefalia e outras anomalias do sistema nervoso central (Mendes da Graça, 2010). Contudo, a maioria dos recém-nascidos sintomáticos desenvolvem coriorretinite, calcificações intracerebrais ou a combinação destes dois últimos, segundo alguns estudos e casos reportados (Dubey, 2010).

A sintomatologia pode ser inespecífica da infecção, podendo estar ausente, até à infância avançada (Neves, 2004). Estes sinais e sintomas incluem: febre, mal-estar geral, fraqueza, mialgias, convulsões, paralisias, atraso mental, deficiência visual ou auditiva, dificuldades respiratórias e de aprendizagem, organomegalias, linfadenopatia e exantema, entre outros. No entanto, a sintomatologia descrita conduz à elaboração, de um diagnóstico diferencial da toxoplasmose congénita, onde estão envolvidas outras doenças congénitas, como as infecções causadas por Citomegalovírus (CMV), Rubéola e Herpes viral (Kaye, 2011).

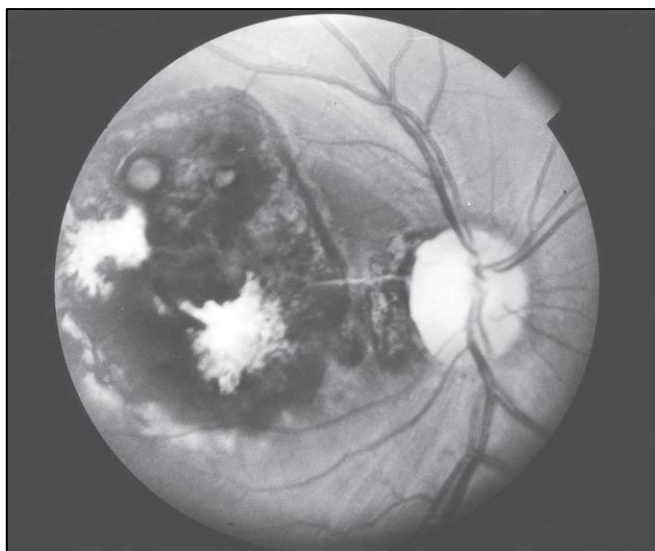
As sequelas oculares e neurológicas da toxoplasmose são as mais comuns e estudadas, embora se manifestem, numa fase mais tardia da idade da criança, na maioria dos casos (Machado, 2005).

O parasita pode atingir as células oculares do feto, através da irrigação de sangue dos mesmos, causando toxoplasmose ocular congénita (Dubey, 2010). Os taquizoítos

atingem a coroíde e a retina, unilateralmente e bilateralmente, provocando inflamação ou degeneração, em graus variáveis (Neves, 2004). Os efeitos e lesões oculares classificam-se, de acordo com o período de ocorrência de sinais e sintomas: estes últimos podem estar presentes no período neonatal ou infância/ início da adolescência, como sucede na maioria das crianças, que não realizam tratamento. No entanto, o risco de lesões oculares diminui, ao longo do tempo, se as lesões estiverem ausentes na infância (Kaye, 2011).

A sintomatologia da toxoplasmose ocular, pode variar. Pode ocorrer microftalmia, cataratas, estrabismo, nistagmo, fotofobia, leucocoria, diminuição da acuidade visual e até mesmo, cegueira total. No recém-nascido, as lesões podem estar activas e são geralmente, de carácter bilateral, envolvendo a mácula (Dubey, 2010). A coriorretinite é a manifestação mais habitual da toxoplasmose ocular (Kaye, 2011). Como acima mencionado, a proliferação de *T. gondii* provoca necrose nas camadas da retina, evidenciando a zona amarela da coroíde. Se a coroíde é destruída, a esclera esbranquiçada pode ser visível. Geralmente, as lesões retinianas são unilaterais (Dubey, 2010). Através de um exame oftalmoscópico, é possível visualizar uma área branca-acinzentada, assim como, inflamação e edema retinal, com presença ou ausência de exsudação, através de um vítreo opaco e infectado. A inflamação dura, cerca de 6 semanas e posteriormente, a lesão vai regredindo. A retina permanece, com uma cicatriz pigmentada e pode ocorrer visão turva (Kaye, 2011). Os exames oftálmicos permitem distinguir lesões recentes e antigas, uma vez que pode ocorrer reinfecção (Dubey, 2010).

Ilustração 3 - Toxoplasmose Congénita. Coriorretinite na mácula do olho esquerdo (Dubey, 2010).



A toxoplasmose ocular, sem seguimento clínico, nem tratamento, pode provocar lesões muito graves, na adolescência e idade adulta. Podem reunir-se condições sintomatológicas, propícias à ocorrência de cegueira permanente, tais como: glaucoma, cataratas, opacificação do vítreo, hemorragia, deslocamento da retina e atrofia óptica (Kaye, 2011).

A nível neurológico, os casos mais severos de toxoplasmose congénita, foram aqueles que, inicialmente reportaram a encefalomielite, como manifestação predominante (Dubey, 2010). O parasita invade os tecidos do sistema nervoso do feto, em desenvolvimento, podendo provocar necrose focal e difusa, em algumas áreas do cerebelo, cérebro, medula espinal e tronco cerebral (Kaye, 2011). Estas áreas de necrose transformam-se, em tecidos calcificados, devido a uma quantidade inadequada de células dendríticas. Estas lesões dependem da idade gestacional, na qual o feto é exposto ao parasita (Dubey, 2010). Um feto exposto antes da 20ª semana de gestação, muitas vezes, possuiu grandes lesões densas, observadas nos gânglios ou núcleos basais do cérebro (Kaye, 2011). Em exames de diagnóstico, é possível verificar a presença de dilatações ventriculares, no crânio do feto infectado, sobretudo no 1º trimestre de gestação (Dubey, 2010). Em contrapartida, um feto exposto entre a 20ª e 30ª semana de gestação, apresenta pequenas lesões nos ventrículos laterais. Um feto exposto, após a 30ª semana de gestação, pode apresentar lesões difusas, no parênquima cerebral (Kaye, 2011).

A hidrocefalia é o caso mais dramático de toxoplasmose congénita, porém raro. Resulta de uma resposta do hospedeiro, ao parasita. Perante a proliferação do parasita, ocorre a formação de nódulos microgliais no cérebro, produzindo áreas de necrose, nas quais as meninges ficam inflamadas e ocorre calcificação. O tecido neocrótico entra em decomposição e bloqueia o aqueduto de Sylvius, provocando a dilatação dos ventrículos cerebrais e, conseqüentemente, hidrocefalia. As crianças com calcificações no sistema nervoso central podem, não apresentar sintomas neurológicos específicos e evidentes. Muitos sintomas e sinais neurológicos sobrepõem-se à sintomatologia ocular (Dubey, 2010). As conseqüências sintomatológicas podem generalizar-se, ao resto do organismo, como pulmões, fígado (icterícia) e coração (Machado, 2005). No entanto, estima-se que a idade gestacional, no momento da seroconversão, apresenta correlação com as lesões neurológicas, mas não com a coriorretinite (Dubey, 2010).

Ilustração 4 - Bebê com Hidrocefalia (Dubey, 2010).

Os exames de diagnóstico são ferramentas essenciais, para detectar anormalidades do sistema nervoso central, aquando da suspeita e confirmação da toxoplasmose congénita. Os métodos de eleição são a CT Scan ou tomografia computadorizada e a ultra-sonografia computadorizada (Kaye, 2011).

Ainda que pouco elucidativa, existe uma relação entre a perda auditiva neurossensorial e a toxoplasmose congénita, podendo haver problemas de audição nas crianças, com historial da infecção (Dubey, 2010).

Apesar de realizarem o tratamento, um número escasso de crianças portadoras da infecção em debate, podem falecer no espaço de 4 anos. Muitos casos de toxoplasmose congénita e sintomatologias associadas são desconhecidos, devido à dificuldade de diagnóstico (Dubey, 2010).

CAPÍTULO 3 - Linhas de prevenção da toxoplasmose congénita

3.1. Prevenção Primária

Para a aplicação de cuidados primários, na prevenção da toxoplasmose congénita, é necessário conhecer os factores de riscos da doença, assim como a incidência e prevalência dos mesmos (Lopes, et al., 2011). Este nível de prevenção tem como intuito, a prevenção da infecção materna, pelo que deve haver uma divulgação e implementação eficaz, das medidas de prevenção primária (Martins, 2002). Segundo alguns autores, este tipo de prevenção reduz a taxa de seroconversão em 60% (SPP & INSRJ).

A gravidez ou o planeamento da mesma constituem uma ocasião, de contacto com os serviços de saúde e uma oportunidade de avaliação, do estado de saúde da mulher, por requisição de exames laboratoriais, no decurso das consultas de vigilância da gravidez e caracterização imunológica da mulher, como medida primária inicial. O objectivo é rastrear as mulheres seronegativas, para *T. gondii* e implementar medidas higiénico-dietéticas, de forma a prevenir situações que, colocam a saúde materna, fetal ou perinatal, em risco (Moura George, Norma 037/2011).

3.1.1 Determinação do estatuto imunitário

Todas as mulheres devem ter um diagnóstico serológico, para a toxoplasmose, antes da concepção ou na gravidez, o mais precocemente possível (Direcção-Geral de Saúde, 2000-48p.).

Em Portugal, realiza-se rastreio para a toxoplasmose, na consulta pré-concepcional ou na primeira consulta da gravidez. Alguns países praticam uma política semelhante: França, Itália, Bélgica, Espanha e Áustria. Outros países, como a Dinamarca, realizam o rastreio da infecção, após o nascimento, baseando-se na determinação da IgM no sangue do recém-nascido, e outros, como o Reino Unido, seguem uma política de não rastreio, quer durante a gravidez, quer no recém-nascido (SPP & INSRJ).

O estatuto imunitário é determinado, através da titulação de anticorpos específicos, para a toxoplasmose, ou seja, a titulação simultânea de IgG e IgM específicas (Martins, 2002). As IgM são os primeiros anticorpos a serem sintetizados, na resposta a novos antígenos. São marcadores de fase aguda de uma infecção e aglutinam, com muita eficácia. As IgG são responsáveis pela resposta imune secundária. É o anticorpo mais abundante, nos fluidos internos e extravasculares, onde combate os microorganismos e toxinas. É a única classe de anticorpos que atravessa a placenta, conferindo imunidade passiva, ao recém-nascido (Kaul, 2004). As IgG atingem o seu valor máximo, entre 1 a 2 meses, após a infecção. Posteriormente decrescem, para níveis inferiores e permanecem detectáveis, por toda a vida. As IgM podem ser detectadas, duas semanas, após a infecção e atingem o seu valor máximo, por volta do 1º mês, mantendo-se por 6 a 9 meses. Contudo, podem persistir por períodos mais longos (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). Ver gráfico de seroconversão em **Anexo I**.

Como diagnóstico complementar, também pode realizar-se o doseamento das IgA. Os títulos desta classe de anticorpos, sobem prematuramente e apresentam uma descida rápida. A ausência de IgA pode indicar que, a infecção aguda ocorreu há mais de 3 meses, apesar da irregular síntese, destes anticorpos e pelo facto de, por vezes, estarem presentes, em situações de reactivação e/ou reinfeção (Dubey, 2010). A utilização dos títulos de IgE é subvalorizada, devido à dificuldade de interpretação da sua evolução, a qual tem sido muito contestada, apesar de se saber que são detectadas, precocemente. Na realidade, muitos laboratórios de referência, não utilizam as IgA e IgE (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

A técnica de ELISA é a mais utilizada, como teste de rastreio serológico, para a toxoplasmose, embora alguns laboratórios utilizem a Aglutinação Directa, Indirecta e Imunofluorescência (Direcção-Geral de Saúde, 2000-48p.). A ELISA detecta todas as

mulheres, que possam estar infectadas com *Toxoplasma gondii*, uma vez que esta técnica possui elevada sensibilidade, diminuindo o número de resultados falsos negativos. Porém, como a técnica possui baixa especificidade, há o risco do aumento do número de resultados falsos positivos. Devido à sensibilidade do teste, a quantidade de analito necessária, para a sua realização, é baixa (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2009).

Salienta-se que, os testes devem ser realizados, sempre no mesmo laboratório e com recorrência a métodos-padrão, durante toda a gravidez. Os resultados da titulação dos anticorpos devem ser sempre acompanhados, pela sua respectiva interpretação e em caso de dúvida, o clínico deve contactar o laboratório, para esclarecimento (Direcção-Geral de Saúde, 2000-48p.).

3.1.1.1. Cenários serológicos

Quando o teste de rastreio serológico é requisitado, podem surgir 4 panoramas possíveis, após a pesquisa de anticorpos IgM e IgG:

IgG - / IgM - : A ausência de ambos significa que, a mulher não está protegida ou não está imune contra a infecção, logo a mulher está em risco de contrair uma primo-infecção, durante a gravidez (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). Desta forma, a mulher deve ser imediatamente informada, acerca das medidas preventivas a adoptar e dos possíveis sintomas (linfadenopatias, febre, exantema), que possam surgir, na ocorrência de uma infecção (Martins, 2002). Perante tal situação, deve efectuar-se monitorização serológica (Direcção-Geral de Saúde, 2000-48p.).

IgG + / IgM - : A presença de IgG específicas e ausência de IgM indica, infecção antiga ou crónica e se saudável, a mulher está protegida de reactivações ou reinfeções (excepto imunodeprimidas), não sendo necessário repetir os testes serológicos, uma vez que o risco é muito reduzido (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

IgG - / IgM + : Esta combinação pode evidenciar a existência de infecção aguda (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). Se a mulher, se encontrar numa situação pré-concepcional, deve ser aconselhada a adoptar cuidados contraceptivos, de forma a evitar a gravidez, até conhecimento dos resultados, de novos testes serológicos. Ao invés, se a mulher já se encontrar grávida, deve repetir os exames serológicos e iniciar a prevenção secundária, com tratamento, se for caso disso (Martins, 2002).

IgG + / IgM + : A presença simultânea das duas classes de anticorpos pode reportar-se a uma infecção antiga, com IgM residuais ou a uma primo-infecção recente (Martins, 2002). Para aclarar a situação, deve efectuar-se a determinação da avidez das IgG ou repetir os testes (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

3.1.2. Implementação de medidas higiénicas e dietéticas

Para uma correcta e eficaz instituição das medidas higiénicas e dietéticas a adoptar, é necessário conhecer os factores de risco associados à seroprevalência da toxoplasmose (Lopes, et al., 2011). Estas medidas centram-se, na prevenção da infecção materna e deveriam ser praticadas, preferencialmente antes da concepção, sobretudo nas mulheres seronegativas (IgG -/ IgM -), que estão grávidas ou pretendem engravidar. A nível da alimentação, as medidas preventivas a adoptar, são as seguintes (Martins, 2002):

- Comer carne cozinhada e bem passada;
- Lavar sempre os utensílios de cozinha e utilizados nas refeições;
- Lavar sempre as mãos, sobretudo após as refeições e após manejo de carne ou qualquer outro alimento cru, evitando levar as mãos aos olhos e à boca;
- Lavar sempre bem, todos os alimentos crus, como vegetais, legumes e frutas;
- Evitar o consumo de produtos lácteos não pasteurizados.

A nível do contacto com animais e meio ambiente, deve-se (Kaye, 2011):

- Usar sempre luvas, na agricultura, na jardinagem e no manejo ou asseio da liteira dos gatos, assim como o seu espaço;
- Evitar o contacto com gatos e material contaminado, com excrementos dos mesmos;
- Desinfectar o espaço e os objectos dos gatos, com água fervente e lavar sempre as mãos, após o manuseamento do espaço dos gatos;
- Evitar alimentar os gatos, com carnes cruas.

O ideal seria que, as mulheres seronegativas evitassem mexer, na liteira e objectos dos gatos (Lopes, et al., 2011).

3.2. Prevenção Secundária

A prevenção secundária da toxoplasmose congénita consiste, em evitar a transmissão transplacentária ou materno-fetal da infecção. Para tal, efectua-se o diagnóstico precoce da grávida, com suspeita de infecção aguda, independentemente da presença ou ausência de vigilância serológica, de forma a instituir o tratamento farmacológico, o mais precocemente possível, se for necessário.

3.2.1. Seguimento serológico materno

Nas situações, em que se suspeite de infecção aguda, independentemente da frequência da vigilância, deve efectuar-se o seguimento imunológico da mulher, em especial nas seguintes situações:

IgG -/ IgM - : Após o aconselhamento e prática das medidas preventivas primárias, deve realizar-se uma monitorização serológica da toxoplasmose, durante a gravidez de uma mulher não protegida (Moura George, Norma 037/2011). A frequência, com o qual este seguimento é executado, ainda é objecto de desacordo. Em Portugal, recomenda-se a repetição dos testes serológicos, uma vez em cada trimestre ou, em casos de ocorrência de manifestações clínicas, que sejam indícios de uma possível infecção. Em alguns países da Europa, a política de rastreio de seguimento imunológico diverge e é diferente daquela, que se pratica em Portugal, como ocorre em França (Martins, 2002). A periodicidade da monitorização serológica está correlacionada, com os factores de custo/ benefício dos testes de rastreios. Desta forma, perante a detecção de uma seroconversão, durante a gravidez, deve iniciar-se a terapêutica farmacológica de profilaxia, o mais atempadamente possível (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

IgG -/ IgM + : Na suspeita de uma infecção aguda, uma mulher grávida ou em situação pré-concepcional, deve repetir os testes serológicos, passadas 3 semanas. No entanto, a mulher grávida deve iniciar o tratamento farmacológico de profilaxia, imediatamente. Após três semanas, se o resultado for “IgG +/- IgM +”, confirma-se a existência de uma primo-infecção recente; se o resultado da primeira serologia se mantiver, como “IgG -/ IgM +”, os anticorpos IgM são não específicos e a mulher continua sem imunidade, apesar da ausência de infecção (Martins, 2002).

IgG +/- IgM + : Quando estas duas classes de anticorpos são detectadas, em simultâneo, deve determinar-se a avidéz das IgG, de forma a determinar a possível data da infecção (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). O teste da avidéz mede a afinidade funcional das IgG, para o antigénio que lhes deu origem, ou seja, a avidéz mede a força das ligações e interações com o antigénio. Este teste tem em conta que, a avidéz dos anticorpos IgG, adquiridos após a infecção, em relação ao antigénio, aumenta com o decorrer do tempo (Kaul, 2004). Se a avidéz for forte (superior a 3), a data da infecção é extrapolada para, no mínimo, quatro meses antes. Se a avidéz for fraca (inferior a 3), é impossível datar a infecção, apesar de ser um indício de uma primo-infecção recente (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). A fraca avidéz, também pode dever-se, ao facto do sistema imunitário da mulher, ainda não ter efectuado a maturação das IgG ou à incapacidade de maturação das IgG (Kaul, 2004). Em qualquer um dos dois resultados do teste de avidéz, deve repetir-se o teste serológico, após 3 semanas, com nova amostra e realizar um ensaio em paralelo, com as primeiras amostras: se os títulos das IgG se mantiverem estáveis, conclui-se pela existência de uma infecção antiga. Na eventualidade dos títulos de IgG aumentarem, ultrapassando o coeficiente de variação do método, significa que se está perante, uma primo-infecção recente (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). De qualquer forma, nas situações em que há sugestão de manifestações clínicas, como adenopatias de origem desconhecida, deve iniciar-se a terapêutica farmacológica de profilaxia, aguardando novos resultados serológicos (Machado, 2005).

Em mulheres consideradas imunes, com a combinação serológica "**IgG +/- IgM -**", não se justifica a repetição dos testes serológicos, por motivos de custo/ benefício (Martins, 2002). Porém, alguns autores consideram que, na presença de títulos muito baixos de IgG e concomitantemente, com suspeita clínica de infecção, é mais apropriado repetir a titulação, três semanas depois da primeira titulação: um quádruplo do aumento das IgG é um forte indício de infecção, embora não se justifique, a repetição serológica descrita, por rotina. Ademais, só existe um caso de reinfecção conhecido, recentemente (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). Ver esquemas interpretativos, em **Anexo III**.

3.2.2. Relação custo-benefício

A relação custo/ benefício ou custo/ efectividade, do rastreio universal da população de grávidas e mulheres em idade fértil, numa situação pré-concepcional, merece ser alvo de estudo seroepidemiológico, de forma a conhecer melhor a dimensão da problemática, a nível nacional e a opinar, sobre as políticas de prevenção, com maior fundamento (Rascati, 2009). Assim, é essencial conhecer a taxa de seropositividade da população (Lopes, et al., 2011).

Um grupo populacional pode apresentar muitas mulheres seropositivas, para *Toxoplasma gondii*, o que significa que poucas mulheres são susceptíveis, de adquirir a primo-infecção, durante a gravidez. Nesta população, a probabilidade de uma das poucas mulheres seronegativas ser infectada, é elevada. Esta situação apresenta uma relação custo/ benefício favorável, ao estabelecimento de uma política de rastreio, num país. Ao invés, se um grupo populacional apresentar uma taxa de mulheres seropositivas, muita baixa existirão muitas mulheres susceptíveis de contraírem a infecção, pelo que a probabilidade de uma mulher ser infectada, é menor. Esta situação apresenta uma relação custo/ benefício, menos favorável (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

Um estudo epidemiológico efectuado, a nível nacional revelou que, 61,1% das mulheres seropositivas tiveram, cuidados e gastos supérfluos, na prevenção primária e secundária. Também na população de mulheres seropositivas, 98,8% de mulheres na primeira gestação, repetem as análises serológicas, desnecessariamente. Nestes contextos, a proporção de gestantes, sem a necessidade de apoio, é elevada (Machado, 2005). Um estudo efectuado em 2243 grávidas, no hospital Dona Estefânia, nos anos 2003-2006, revelou uma taxa de seropositividade de 26,4%, o que revela um número de seropositivas, relativamente baixo. Contudo, a optimização de um programa de rastreio, não está apenas dependente da análise custo/ efectividade, de alguns panoramas possíveis; diversos factores influenciam a política de rastreio, como o estudo evolutivo serológico (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). Diferentes zonas do país podem, apresentar taxas de seropositividade diferentes, devido à desigual exposição, aos diversos factores de risco, para a toxoplasmose (Machado, 2005).

De qualquer forma, é sempre importante medir os custos e benefícios, de possíveis cenários, por comparação (Rascati, 2009).

3.2.2. Terapêutica farmacológica na infecção materna

Quando é detectada uma seroconversão, durante uma gravidez, deve ser estabelecida a terapêutica farmacológica de profilaxia, com espiramicina, imediatamente. A posologia recomendada é de 1 g de 8/ 8 horas, perfazendo 3 g/ dia, até se conhecer os resultados de exames mais elaborados ou durante toda a gestação, já que na identificação da infecção materna, a placenta permanece infectada, durante toda a gestação, independentemente da comprovação de infecção fetal (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). A duração e a modalidade, de administração da espiramicina são discutíveis e não apresentam consenso. Alguns protocolos elegem um regime de 1 g, de 8/ 8 horas, fora das refeições, durante as primeiras 21 semanas (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007) ou 18 semanas (Dubey, 2010), até se comprovar ou excluir, a infecção fetal. Outros expõem várias alternativas opcionais de tratamento, intercalando diferentes tempos de medicação e abstinência medicamentosa (Direcção-Geral de Saúde, 2000-48p.).

Em situações duvidosas, perante um cenário imunológico “IgG +/- IgM –“, no qual é impossível determinar a data da infecção materna, é exequível iniciar a administração de espiramicina, no primeiro mês, enquanto se espera pelo resultado da nova serologia ou outros exames (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

A espiramicina [C₄₃H₇₄N₂O₁₄; (MM = 843,1 g/ mol)] é um antibiótico, pertencente à classe dos macrólidos, de origem natural, uma vez que é produzido, através do crescimento de certas estirpes de *Streptomyces ambofaciens* (Martindale, 2009). Apresenta, como mecanismo de acção geral, a inibição da síntese proteica (Goodman & Gilman, 2005). A espiramicina apresenta concentrações elevadas nos tecidos, particularmente no tecido placentário, sem atravessar a barreira placentária (Dubey, 2010). Desta forma, apresenta uma elevada biodisponibilidade, na placenta e no cordão umbilical (Goodman & Gilman, 2005). Estima-se que, a sua concentração na placenta seja, em média, o quádruplo daquela verificada, nos níveis séricos maternos e a concentração no cordão umbilical, seja a dupla daquela verificada na mãe (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

A sua acção é parasitostática. Actua, preferencialmente sobre os taquizoítos, diminuindo a multiplicação do parasita. Apresenta uma fraca actuação, sobre os bradizoítos dos quistos teciduais. A espiramicina pode controlar a infecção activa, mas não elimina a infecção crónica. Este fármaco diminui o risco de transmissão materno-fetal, embora um estudo prospectivo de coorte, efectuado há pouco anos na Europa, revele a ausência de evidências, de que o tratamento pré-natal com espiramicina tenha tido efeito, sobre a transmissão materna-fetal (Dubey, 2010).

Os efeitos adversos mais comuns da espiramicina são, os distúrbios gastrointestinais, na administração oral. O fármaco é absorvido pelo trato gastrointestinal, pelo que a comida reduz a sua absorção, sendo posteriormente, distribuído amplamente, pelos tecidos. Não atravessa a barreira hematoencefálica, o que lhe confere inocuidade e ausência de efeito teratogénico. Apresenta metabolização hepática e a sua ligação às proteínas é, de aproximadamente, 30%. Após a queda do pico de concentração plasmática, para níveis mais baixos, a concentração nos tecidos permanece elevada e persiste, por muito tempo. A eliminação renal é inferior a 10%, sendo eliminado maioritariamente, por excreção biliar (Goodman & Gilman, 2005). A farmacocinética completa da espiramicina e a sua apresentação comercial encontram-se, no **Anexo IV**.

Alguns autores afirmam que, a claritromicina e a azitromicina também possuem actividade, contra o *Toxoplasma gondii* (Florez, 1998).

3.3. Prevenção terciária

A prevenção terciária engloba, a confirmação de infecção no feto ou no recém-nascido, através de técnicas de diagnóstico pré-natal e por conseguinte, a instituição precoce da terapêutica farmacológica, de forma a atenuar as consequências e sequelas tardias e clínicas da toxoplasmose congénita.

3.3.1. Técnicas de diagnóstico pré-natal

O diagnóstico de infecção fetal incluem, a ecografia fetal detalhada, a qual somente é sensível, em caso de doença grave; a amniocentese, através da pesquisa do antígeno *T. gondii*, no líquido amniótico, por PCR e por inoculação de líquido amniótico, em animais de laboratório, como o ratinho; e o estudo do sangue fetal, o qual é executável de 3 formas: inoculação de líquido amniótico em animais de laboratório (ratinho), doseamento das Imunoglobulinas e análise de parâmetros bioquímicos, que evidenciem sinais de doença fetal (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

A ecografia fetal detalhada é útil, para a pesquisa de hidrocefalia, calcificações intra-cranianas, hepatomegália, ascite e sinais de placentite, entre outros (Jacquemard, 2003).

A amniocentese permite que, o *T. gondii* seja isolado, se presente no LA. O diagnóstico da infecção fetal pode ser estabelecido, através das técnicas de biologia molecular, menos invasivas para o feto. Assim, efectua-se amniocentese, seguindo-se a realização, de PCR do LA. Esta técnica é muito sensível, capaz de detectar o DNA de um taquizoíto, sendo também específica e pode proporcionar, um diagnóstico rápido. Porém, há o risco de contaminação cruzada, na técnica de PCR qualitativo, pelo que a execução deve ser em fluxo. (Dubey, 2010). Um PCR positivo está correlacionado, com toxoplasmose activa, sendo o mais sensível dos exames. No entanto, um teste negativo não exclui a infecção, pois deve ter-se em conta, o tempo que decorre entre a infecção materna e a fetal (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). Uma amostra colhida às 18 semanas de gestação, é ideal para obter o DNA de *T. gondii*, no LA. A sensibilidade do PCR, no líquido amniótico diminui, com o decorrer da gestação (Romand, Chosson, Franck, Wallon, Kieffer, & Kaiser, 2004). Actualmente, utiliza-se um *kiht* de PCR quantitativo, em tempo real. Este permite a análise quantitativa, ou seja, a determinação da carga parasitária, a qual se correlaciona, com a gravidade das manifestações clínicas fetais. Contudo, apresenta uma

menor sensibilidade, que o método qualitativo, por PCR (Switaj, Master, Skrzypczak, & Zaborowski, 2005).

A inoculação no ratinho pode realizar-se, por via intraperitoneal (i.p.), subcutânea (s.c.) ou oral. As manifestações clínicas dependem da virulência da estirpe. Por via i.p., os animais podem desenvolver ascite, entre 7-14 dias. Em geral, os ratinhos apresentam lesões, a nível do mesentério: os taquizoítos podem ser encontrados, no fluido peritoneal e em nódulos linfáticos; por via oral, pode ocorrer a morte, por enterite e linfadenite, passados 10 dias. Se a morte dos animais, ocorre na 2ª semana, pode dever-se a encefalite e pneumonite, pelo que deve ser feita, a pesquisa de taquizoítos. Quando há sobreviventes, 6-8 semanas após a inoculação, devem procurar-se quistos teciduais, sobretudo no tecido cerebral, de forma a visualiza-los, em microscopia. Se não houver contaminação do sangue, este está disponível, para a realização de exames serológicos (Dubey, 2010).

A ecografia fetal detalhada deve ser repetida, sistematicamente, até ao parto. Este exame é muito importante, no diagnóstico pré-natal, uma vez que é possível detectar dilatação ventricular, calcificações cerebrais e hepáticas, hepatomegália, ascite, entre outras (Romand, Chosson, Franck, Wallon, Kieffer, & Kaiser, 2004).

A cordocentese apresenta um papel limitado, devido ao elevado risco que constitui, para a continuidade da gestação, pelo que está em desuso (Kaye, 2011).

3.3.2. Tratamento farmacológico do feto infectado

Com a confirmação da infecção fetal, deve abandonar-se a terapêutica farmacológica de profilaxia e adoptar, outros esquemas terapêuticos. Este tratamento visa cessar, a replicação do parasita e prevenir danos nos órgãos susceptíveis, como os órgãos oculares, de forma a evitar danos irreversíveis, para a retina e o nervo óptico, que podem conduzir à cegueira permanente (Kaye, 2011). Assim, comprovada a infecção fetal, deve iniciar-se a terapêutica com pirimetamina e sulfadiazina. Devido às reacções adversas medicamentosas e à teratogenicidade destes fármacos, a terapêutica apenas deve começar, após 18 semanas de gestação e deve ser interrompida, às 34 semanas de gestação, de forma a evitar que, o recém-nascido apresente depressão medular, o que pode despoletar uma hemorragia intracraniana. O tratamento da grávida deve prosseguir, com a espiramicina: 1 g de 8/ 8 horas (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

A sulfadiazina e a pirimetamina apresentam uma acção sinérgica, através da inibição dupla e simultânea da síntese de tetrahidrofolatos, revelando uma actividade bacteriostática. O objectivo é aumentar a actividade inibitória, sobre *T. gondii* e diminuir o aparecimento de resistências (Goodman & Gilman, 2005). Como ambos são antagonistas do ácido fólico, um nutriente essencial para o desenvolvimento fetal, deve administrar-se ácido folínico, concomitantemente. Este derivado do ácido fólico, visa evitar a toxicidade, sobre a hematopoiese ou toxicidade hematológica e impedir a mielossupressão. A substituição do ácido folínico, pelo ácido fólico, não é aconselhada, uma vez que o ácido fólico interfere na acção da pirimetamina, contra a toxoplasmose, ao contrário do ácido folínico, o qual não requer a acção da enzima diidrofolato redutase, para sua conversão (National Institutes of Health, 2013). *Toxoplasma gondii*, ao contrário dos mamíferos, não tem capacidade para utilizar os precursores dos folatos, tais como ácido folínico. Embora a deficiência de folatos, seja um factor desencadeador, de embriopatias e problemas hematológicos severos, é possível fazer administrar fármacos antagonistas de folatos, concomitantemente com ácido folínico (Dubey, 2010). O parasita consegue utilizar as suas vias metabólicas, ao invés do humano, que utiliza o ácido folínico, para compensar a actividade inibitória da síntese do folato (Florez, 1998).

Apesar destas medidas preventivas, a monitorização semanal da contagem de plaquetas, hemograma, leucograma, deve ser realizada, para avaliar o nível de supressão da medula óssea e toxicidade, de forma a ajustar a posologia medicamentosa, se necessário.

Alternativamente, a pirimetamina pode ser administrada com clindamicina, em pacientes imunocomprometidos, com SIDA e toxoplasmose, intolerantes às sulfonamidas.

Este antibiótico, inibidor da síntese proteica, ainda não possui segurança e inocuidade, comprovada no feto. Trata-se de um fármaco, de segunda escolha e alternativo, neste contexto (National Institutes of Health, 2013). A associação trimetopim/ sulfametoxazol é ineficaz contra a toxoplasmose (Florez, 1998).

Outros fármacos foram experimentados, com pirimetamina, como azitromicina, claritromicina e doxiciclina (Martindale, 2009).

Assim, a posologia e modo de administração na terapêutica da infecção fetal, na gestante, é a seguinte (Dubey, 2010):

Pirimetamina: 50 mg, de 12/ 12 horas, durante 2 dias e, posteriormente, 50 mg/ dia.

Sulfadiazina: 50 mg/ kg, de 12/ 12 horas; Dose máxima diária = 4 g

Ácido folínico: 10 a 20 mg/ dia, até uma semana, após a paragem da administração de pirimetamina e sulfadiazina (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

3.3.2.1. Esquema terapêutico: outras considerações

Como já foi referido anteriormente, a associação de dois antagonistas do ácido fólico – pirimetamina/ sulfadiazina, provoca a diminuição da síntese de ácido fólico, no parasita e no humano, podendo exacerbar a depressão da medula óssea e a toxicidade hematológica. Para minorar esta eventualidade, administra-se ácido folínico. No entanto, existem outras toxicidades e reacções adversas medicamentosas, despoletadas por esta associação de fármacos (Goodman & Gilman, 2005).

A sulfadiazina está inserida, no grupo dos antibióticos, na classe das sulfonamidas, classificando-se como anti-metabolitos do PABA (ácido para-aminobenzóico), cuja substância é indispensável, para o crescimento celular do parasita: as sulfonamidas são estruturalmente semelhantes ao PABA, porém com maior afinidade, competindo com o mesmo, pela síntese de diidropteroato, sendo incorporadas no lugar do PABA, inibindo-o competitivamente. Assim, a síntese de folatos é alterada e ocorre a inibição da síntese de DNA, RNA e proteica (Florez, 1998).

A pirimetamina é uma diaminopirimidina, pertencente à classe dos anti-folatos, inibindo competitivamente a dihidrofolato redutase e assim, inibe a síntese de DNA (Goodman & Gilman, 2005).

As concentrações de supressão, que tornam *T. gondii* susceptível, podem permanecer no sangue, durante quase 2 semanas: acumula-se nos rins, baço, fígado e pulmões. A pirimetamina atravessa a placenta, em concentração suficiente, sendo capaz de exercer no feto, uma acção parasitostática e tóxica (Goodman & Gilman, 2005). A pirimetamina pode evidenciar vários tipos de toxicidade e efeitos laterais: febre, alterações sanguíneas, com anemia hemolítica ou megaloblástica, trombocitopenia, alterações nos rins, fígado, pele, tubo digestivo, cefaleias e vertigens, pancitopenia, etc. (Martins, 2002). Portanto, a pirimetamina deve ser administrada com precaução em doentes com insuficiência renal ou hepática (Martindale, 2009).

A sobredosagem com pirimetamina pode causar efeitos gastrointestinais e estimulação do sistema nervoso central, com vômitos, excitabilidade e convulsões. Estes eventos são sintomáticos. Quando os doentes, com perturbações convulsivas necessitam de receber doses elevadas, como no tratamento da toxoplasmose, recomenda-se que, inicialmente, sejam administradas doses baixas (Martindale, 2009).

A hiperamonemia e o défice de carnitina, com a deterioração do estado mental, foram verificados, num paciente, ao qual foi administrado pirimetamina e sulfadiazina, no tratamento da toxoplasmose. A anemia megaloblástica grave, num doente medicado com pirimetamina e sulfadiazina, para a toxoplasmose, foi tratada, mediante a retirada de

pirimetamina e administração de ácido fólico, por via oral, em conjunto com uma única infusão de plaquetas, uma vez que este tratamento, pode agravar a deficiência em ácido fólico (Martindale, 2009).

Há que sublinhar que, as doses elevadas de pirimetamina utilizadas no tratamento da toxoplasmose, podem atingir elevadas concentrações no leite, que são suficientes para interferir, com o metabolismo do ácido fólico dos lactentes (Florez, 1998).

Devido à baixa solubilidade de sulfadiazina na urina e dos seus derivados *acetil* na mesma, existe o elevado risco de ocorrer cristalúria. Recomenda-se a ingestão abundante de líquidos, aquando do tratamento. Outra hipótese, para eliminar este distúrbio do trato urinário é a alcalinização da urina, perante valores de pH urinários baixos (Goodman & Gilman, 2005). Assim, aumenta-se a solubilização da sulfadiazina. Outros efeitos adversos são exantema, necrólise epidérmica tóxica, falência renal aguda ou hematúria e trombocitopenia (Martindale, 2009).

As reacções adversas medicamentosas, toxicidade e outras características dos fármacos descritos, estão expostas em **Anexo IV**.

3.3.3. Diagnóstico neo-natal e pós-natal

No recém-nascido, podem pesquisar-se IgM e IgA e a sua presença pode evidenciar alguma informação, sobre a infecção, uma vez que, estas Ig's não atravessam a barreira placentária (Lebech, et al., 1996). No entanto, no momento do parto, a serologia é pouco esclarecedora. A presença de IgM e IgG deve ser confirmada aos 10 dias de vida, uma vez que podem advir da contaminação, com o sangue materno (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). As IgM podem ser negativas ou indetectáveis. Desta forma, o diagnóstico serológico pode ser conseguido, pelo aumento secundário dos títulos de IgG, após a queda primária das IgG maternas: estas IgG do recém-nascido podem ser, de origem materna, as quais podem apresentar um período de semi-vida de 28 dias, pelo que apenas desaparecem, por completo, entre os 8 e 12 meses de idade (Freij & Sever, 2005). Assim, deve efectuar-se um teste confirmatório, de modo a diferenciar as IgG do recém-nascido, das IgG maternas. Para tal, o estudo é feito por Western Blot, uma técnica com elevada especificidade, mas com o risco de registar falsos negativos. O recém-nascido pode apresentar títulos de IgG maternas, superiores aos títulos verificados na mãe, devido à concentração placentária. Esta situação, não é sinónimo de presença de infecção mas, não se deve abandonar o seguimento da criança. Geralmente, a partir de um ano de idade, o sistema imunitário da criança consegue sintetizar anticorpos IgG específicos, contra *T. gondii*. Porém, nesta idade, o tratamento farmacológico está quase findado (Lebech, et al., 1996).

Devido ao carácter pouco elucidativo das serologias, nesta etapa deve realizar-se, o PCR no sangue do recém-nascido, com EDTA e também na urina. O sangue não deve ser colhido, a partir do cordão umbilical. Nos ratinhos, deve ser inoculada um extracto da placenta e realizado um bio-ensaio, do cordão umbilical ou sangue periférico. Na suspeita de infecção, deve efectuar-se o PCR, no líquido cefalorraquidiano (LCR) e determinadas as IgM, no mesmo. Estas técnicas revelam uma elevada sensibilidade e especificidade (Dubey, 2010). Devem efectuar-se ainda, exames complementares, que fundamentam o diagnóstico diferencial e avaliação da infecção, através da análise das sequelas da infecção, em órgãos e sistemas. Estes exames incluem, a CT Scan ou tomografia computadorizada ou ecografia cerebral e transfontanelar, exame oftálmico completo, incluindo oftalmoscopia indirecta e exame do fundo ocular, hemograma, leucograma e determinação de parâmetros bioquímicos hepáticos. Os sinais sintomáticos da doença são diagnosticados, através dos exames descritos. Esses sinais abrangem a microcefalia, atraso de crescimento intra-uterino, hepatomegália, petéquias, calcificações intracranianas, hidrocefalia e coriorretinite (Freij & Sever, 2005). Quando existe historial clínico, estudo evolutivo e infecção

sintomática, o diagnóstico torna-se fácil (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). Na ausência de estudo evolutivo e vigilância farmacoterapêutica, com existência de infecção assintomática e indefinição da serologia, o diagnóstico é complicado e a implementação da terapêutica, de difícil escolha. Os sinais e sintomas podem não se revelar, até semanas, meses ou mesmo anos, após o nascimento. A coriorretinite, por exemplo, pode surgir apenas na adolescência (Dubey, 2010). Por este motivo, devem efectuar-se exames oftalmológicos regulares, até à idade adulta (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

3.3.4. Tratamento farmacológico do recém-nascido

Genericamente, todas as situações são tratadas, durante o primeiro ano de vida. Os esquemas terapêuticos são diferentes, para os vários cenários clínicos da infecção. Podem distinguir-se, quatro cenários diferentes. Em Portugal, na toxoplasmose congénita classificada como sintomática, podem praticar-se dois esquemas terapêuticos diferentes, de acordo com a evidência de processo inflamatório, como coriorretinite, proteinorráquia (proteínas no LCR superiores a 1g/ dl), infecção generalizada ou icterícia (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). Como adjuvante, deve adicionar-se um corticosteróide, como a prednisona, para diminuir a inflamação causada, pela replicação do parasita e gerir as complicações oculares associadas (Kaye, 2011). Uma vez que, o tratamento farmacológico se destina a uma criança, ao longo do seu primeiro ano de vida, a posologia é apresentada em mg/ kg/ dia (Florez, 1998). Os esquemas terapêuticos adoptados, para a toxoplasmose congénita sintomática, encontram-se na seguinte tabela (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007):

Ilustração 5 - Tabela correspondente aos esquemas terapêuticos para a Toxoplasmose definida como sintomática.

| Esquema Terapêutico 1 | Esquema Terapêutico 2 (alternativo) |
|--|--|
| <p>0-6 Meses:</p> <p>Pirimetamina: 2 mg/ kg/ dia, durante 2 dias (fazer 1 mg/ kg, de 12 em 12 horas). Depois, fazer sempre 1 mg/ kg/ dia (toma diária única).</p> <p>Sulfadiazina: 100 mg/ kg/ dia (fazer 50 mg/ kg, de 12 em 12 horas).</p> <p>Ácido folínico: 100 mg, 3 vezes/ semana, até uma semana, após a interrupção da terapêutica pirimetamina/ sulfadiazina</p> <p>6-12 Meses:</p> <p>Pirimetamina: 1 mg/ kg/ dia, 3 vezes/ semana</p> <p>Sulfadiazina: igual a 0-6 meses</p> | <p>0-6 Meses:</p> <p>Igual ao Esquema Terapêutico 1</p> <p>6-12 Meses:</p> <p>Pirimetamina: 1 mg/ kg/ dia (toma diária), durante 2 meses. Em seguida, fazer 1 mg/ kg/ dia 3 vezes/ semana.</p> <p>Sulfadiazina: 100 mg/ kg/ dia (diária)</p> |
| <p>Prednisona: 1 mg/ kg/ dia. Fazer 50 mg/ kg, de 12 em 12 horas, enquanto existirem proteínas no LCR > 1g/ dl ou coriorretinite em evolução. Nunca administrar isoladamente. Só com os fármacos descrito acima.</p> <p>O tratamento termina aos 12 meses, excepto na evidência de infecção evolutiva.</p> | |

Outro cenário é o caso, de infecção sub-clínica (assintomática, mas presente), em que o esquema terapêutico adoptado consiste em, fazer pirimetamina e sulfadiazina, na mesma posologia e modo de administração descrito na tabela anterior, durante as primeiras 6 semanas. Posteriormente, fazer apenas espiramicina 100 mg/ kg/ dia (50 mg/ kg de 12 em 12 horas), durante 6 semanas, alternadamente com pirimetamina/ sulfadiazina, como mencionado na referida tabela, durante 4 semanas. Este esquema deve manter-se, até um ano de idade (Dubey, 2010).

Na infecção considerada assintomática, distinguem-se 2 situações. A existência de toxoplasmose comprovada, durante a gravidez e possivelmente tratada, durante a mesma, mas sem diagnóstico definitivo no recém-nascido, o qual se encontra clinicamente estável. Neste caso, deve administrar-se pirimetamina e sulfadiazina, na modalidade descrita na tabela, apenas no primeiro mês. Após este período, a escolha da terapêutica a seguir, vai depender dos resultados da serologia e do PCR. Em situações duvidosas, nomeadamente quando não houve seguimento da grávida, nem estudo evolutivo ou historial clínico, mas a mãe apresenta-se seropositiva, sem identificação da infecção, apesar do recém-nascido estar clinicamente bem, o mais prudente será administrar espiramicina, na posologia descrita anteriormente, durante o primeiro mês, enquanto se aguardam os resultados dos exames laboratoriais (serologia e PCR), para uma decisão sobre a continuação da farmacoterapia (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

Uma vez iniciada a terapêutica, esta só deve ser descontinuada, quando dois resultados serológicos negativos, com um mês de intervalo, revelarem que não ocorreu infecção (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007). Dois meses após a finalização da farmacoterapia, deve realizar-se um teste serológico, de forma a verificar que não houve uma recaída clínica, através da subida dos títulos de anticorpos. A possibilidade de tratamento da recaída clínica é controversa. Alguns autores consideram que, deve reiniciar-se a farmacoterapia, durante 3 ou 4 meses (Dubey, 2010).

Ainda não existe vacina para toxoplasmose humana, apesar das tentativas de descoberta, de uma vacina eficaz e segura (Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007).

CAPÍTULO 4 - Implementação de programas e estratégias de prevenção da toxoplasmose congénita

A prevenção da toxoplasmose congénita e das suas consequências clínicas, pode ser alcançada, em várias etapas, que podem ser combinadas ou aplicadas individualmente. Como já foi descrito anteriormente, a primeira etapa é identificar as mulheres susceptíveis de contraírem a infecção e limitar o risco de contaminação, durante a gestação, o que constitui, a prevenção primária. O segundo passo será a identificação da infecção materna, de forma a detectar uma seroconversão, durante a gestação e assim, diminuir o risco de transmissão vertical ou placentária, através da instituição do tratamento de profilaxia. Uma vez confirmada a infecção materna, seguidamente, é feito o diagnóstico de infecção fetal e instituída nova terapêutica. Após o nascimento, deve identificar-se, diagnosticar-se e efectuar-se o tratamento do recém-nascido, seja sintomático ou assintomático, de forma a minorar as sequelas da doença. Em suma, efectuam-se quatro procedimentos: um, como prevenção primária, outro como prevenção secundária e dois, como prevenção terciária.

A nível da prevenção primária, deve elaborar-se um folheto informativo, contendo as medidas higiénico-dietéticas e estas, devem ser incluídas no boletim de saúde da grávida e recomendadas, por profissionais de saúde, oralmente e por escrito, de forma perceptível e adequada. Devem realizar-se, campanhas de cuidados preventivos de saúde e todo o historial de prevenção de doença da mulher, deve ser documentado, de forma a facilitar a prestação de cuidados de saúde, com qualidade e segurança. Deve ser realizada a serologia, para a toxoplasmose, no 1º trimestre de gravidez, em todas as mulheres, sem imunidade documentada e caso se encontrem não imunes, a serologia deve ser repetida, no 2º e 3º trimestre de gravidez. Na suspeita de infecção por toxoplasmose, a grávida deve ser referenciada, para um Centro de Diagnóstico Pré-Natal (Moura George, Norma 037/2011). A repetição dos exames serológicos, em Portugal é feita, trimestralmente, mas o ideal seria, mensalmente, sobretudo nas mulheres seronegativas. A mulher deve compreender que, as medidas de prevenção primária reduzem o risco de infecção, mas não o eliminam totalmente. Todas as mulheres, seronegativas ou seropositivas, devem receber instruções de prevenção primária, pois podem ocorrer reinfecções. Os programas de prevenção primária devem ser adaptados, a cada região do país, tendo em conta os índices de seroprevalência, hábitos de vida da população, principais factores de risco locais, custos e recursos. A existência de legislação de programas de prevenção da toxoplasmose congénita, em Portugal, seria útil, assim como, a criação de reembolsos financeiros dos testes serológicos efectuados, nos casos de maior susceptibilidade e suspeita. Este

programa implicaria incentivos financeiros às grávidas, o que poderia encorajar as mulheres, a realizar o correcto acompanhamento secundário, durante a gravidez, uma vez que apenas, quem efectuasse a vigilância correctamente, receberia o subsídio. Desta forma, os testes serológicos devem ser efectuados, sempre no mesmo laboratório.

A criação e elaboração de organogramas de decisão, nos procedimentos a seguir, aquando da prevenção da doença, promovem um diagnóstico e tratamento mais correcto e optimizam o custo/ benefício, das escolhas tomadas. A terapêutica deve ser adequada, a cada caso, uma vez que diferentes fenótipos respondem, de forma particular ou desigual, ao mesmo tratamento farmacológico. Devido ao efeito teratogénico de alguns fármacos, estes devem ser administrados, na dose mínima efectiva. Desta forma, o profissional de saúde deve efectuar, uma monitorização individual da adesão à terapêutica, realizar a farmacovigilância, reavaliando e redefinindo a mesma. Deve ainda, estar atento às possíveis reacções adversas medicamentosas e toxicidade, que possam surgir, assim como monitorizar a mulher e a criança, correctamente, na descontinuação da terapêutica.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, a prevenção da toxoplasmose congénita deve ser feita, antes, durante e depois da gravidez. O correcto planeamento da gravidez motiva a determinação, do estatuto imunológico da mulher, antes da concepção e a implementação de medidas de prevenção, evita a infecção materna, a qual pode originar a transmissão materno-fetal.

Estima-se que, a progressão e a severidade da infecção, dependem de factores genéticos, do hospedeiro e do parasita. A exposição a certos factores de risco, do meio ambiente e alimentos, ambos contaminados com oocistos, revelou ser o principal factor de risco, associado à infecção, por *T. gondii* nas mulheres, no norte de Portugal (Lopes, et al., 2011).

A transmissão da informação, de forma perceptível e correcta, é importante para a prevenção primária e secundária, especialmente nas mulheres seronegativas, em idade fértil, que já se encontrem grávidas ou que planeiam engravidar. Tanto em mulheres não imunes, como em mulheres imunes, deve verificar-se, não só o cumprimento da transmissão de informação e conhecimentos, mas também a elevada qualidade dos conhecimentos transmitidos.

A elaboração de directrizes, para várias situações específicas e grupos de riscos da toxoplasmose congénita devem ser publicadas e divulgadas, nos centros de prestação de cuidados de saúde (Hospitais, Centros de Análises, Centros de Saúde, Farmácias). Como foi verificado, um grau de conhecimento menor, sobre a doença e consequentemente, uma menor adopção de cuidados preventivos, nas mulheres mais jovens e menos instruídas, deveriam realizar-se campanhas de formação, nas escolas e bairros, com oferta de material didáctico. As Campanhas e Programas de educação para a saúde, devem ser aplicadas a mulheres de todas as idades, de forma a evitar o contacto com o solo, através do uso de luvas, durante as actividades de jardinagem ou agricultura e para aderirem, a práticas e medidas de higiene estritas. Todas as informações, de carácter pré-concepcional, concepcional e pós-concepcional, devem constar no Boletim de Saúde da grávida e no processo clínico da mulher, optimizando a relação custo/ benefício, como por exemplo, nas situações, em que a imunidade está documentada nas consultas pré-concepcionais ou gravidez anterior, onde a repetição da serologia não é necessária (Moura George, Norma 037/2011).

O stress associado à vigilância serológica e ao prognóstico da infecção, durante a gravidez, devido à expectativa dos resultados, é uma condição negativa, para o feto. As mulheres seropositivas, com anticorpos IgG, não precisam de efectuar a prevenção primária, cessando o stress psicológico, associado aos cuidados a adoptar. As mulheres

não imunes, sem anticorpos, necessitam de uma educação para a saúde e uma vigilância serológica apertada, durante a gestação. Os testes de rastreio serológicos, não são muito conclusivos, uma vez que pode haver falsos positivos e consequentemente, uma terapêutica medicamentosa desnecessária.

Conclui-se que, a prevenção da toxoplasmose congénita deve ser eficaz, mas apenas aplicada quando necessária, para uma relação custo/ benefício óptima. Portugal apresenta uma relação custo/ benefício desfavorável, uma vez que uma grande parte das mulheres seropositivas, algumas destas multíparas, realizaram testes serológicos e tomaram cuidados específicos, para a toxoplasmose, originando gastos supérfluos. Esta evidência pode ser colmatada, com a transmissão de informação correcta e explícita. Outro motivo que aponta a relação custo-efectividade nacional, como desvantajosa, é o facto da maioria das mulheres serem seronegativas.

Em suma, o conhecimento de cuidados preventivos na toxoplasmose congénita, varia com a região, médico, fonte de informação, grupo etário, nível de instrução escolar, grau de conhecimento, paridade e estatuto imunitário, para a toxoplasmose.

Os estudos epidemiológicos analisados apresentam, viés de não participação, uma vez que, alguns elementos da amostra, não responderam às questões das entrevistas ou não responderam correctamente. Em alguns destes estudos, é comum existir viés amostral, uma vez que o tipo de amostragem pode ser por conveniência, devido à disponibilidade e acessibilidade da população, podendo esta amostra não ser representativa, na realidade.

O norte de Portugal é muito susceptível à infecção primária, por *T. gondii*, pelo que o risco de toxoplasmose adquirida e a seroprevalência, permanecem elevados, em relação ao resto do país, verificando-se que, o nível de conhecimento e de mulheres, que realizaram testes serológicos, é menor e consequentemente, a adopção de cuidados primários e secundários, é inferior.

A ausência de risco, na prática da prevenção primária é superior, em relação à secundária e sobretudo, em relação à terciária. Uma situação de determinação serológica neo-natal, não é muito desejável, uma vez que nesta etapa, o recém-nascido pode já ter sequelas oculares ou neurológicas irreversíveis, que poderiam ter sido evitadas ou minimizadas. São pouco desejáveis as situações, em que a realização da prevenção terciária é obrigatória, devido à teratogenicidade dos fármacos administrados e à polimedicação, nesta etapa, pelo que devem, realizar-se programas de monitorização de reacções adversas medicamentosas.

Presentemente, não existem fármacos ideais, uma vez que estes não são activos, contra os quistos teciduais. No entanto, o fármaco ideal para tratamento da toxoplasmose congénita, deve ser eficaz e parasiticida, contra os diferentes estados parasitários e deve

apresentar uma biodisponibilidade, em todo o organismo e sobretudo na placenta, atravessando-a, com ausência absoluta de toxicidade fetal ou efeito teratogénico.

Propõem-se estudos e pesquisas futuras: acompanhamento epidemiológico e farmacoepidemiológico da toxoplasmose congénita; cálculo do risco de exposição ao parasita *Toxoplasma gondii*; recolha de dados subjectivos e objectivos sobre a terapêutica – para que situação se está a fazer a medicação, quando e como é administrada, possíveis efeitos adversos e problemas relacionados com o medicamento, se já tomou anteriormente o mesmo medicamento, etc.; estudos de farmacotoxicologia, entre outros. Os trabalhos existentes, sobre a eficácia terapêutica, não são completos, pois praticamente não existem estudos longitudinais comparativos, entre indivíduos tratados e indivíduos não tratados. A realização futura de estudos de farmacogenómica, de forma a relacionar os diferentes genótipos, com a eficácia e segurança do tratamento farmacológico, torna-se importante. A continuação de pesquisas deve ser incentivada, para a descoberta de uma vacina, segura, inofensiva e eficaz, contra a toxoplasmose.

Bibliografia

- National Institutes of Health. (Maio de 2013). *Drug Information Portal*. Obtido em 26 de Maio de 2013, de Nacional Library of Medicine: http://druginfo.nlm.nih.gov/drugportal/ProxyServlet?mergeData=true&objectHandle=DBMaint&APPLICATION_NAME=drugportal&actionHandle=default&nextPage=jsp/drugportal/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=0000058059&QV1=FOLINIC+ACID
- Black, M., & Boothroyd, J. (Setembro de 2000). Lytic Cycle of *Toxoplasma Gondii*. *Microbiology and molecular biology reviews*, 63, 607-623.
- Cook AJ., e. al. (2000). Sources of *Toxoplasma* infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *British Medical Journal*, pp. 142-147.
- Dardé, M., & Ajzenberg, D. (2003). Le polymorphisme du toxoplasme et ses conséquences cliniques. *Arch. Pediatre, Suppl 1*, 45-46.
- Direcção-Geral de Saúde. (2000-48p.). *Saúde Reprodutiva. Doenças infecciosas e gravidez*. Divisão de Saúde Materna, Infantil e dos Adolescentes, Lisboa.
- Dubey, J. (2010). *Toxoplasmosis of animals and humans* (Second Edition ed.). New york: CRC Press.
- Esteves, B. V. (2005). *Caracterização genética de estirpes de Toxoplasma gondii isoladas de produtos humanos e animais*. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Departamento de Doenças Infecciosas, Lisboa.
- Florez, J. (1998). *Farmacología Humana* (3ª ed.). Barcelona: MASSON.
- Freij, B., & Sever, J. (2005). Viral and protozoal infections. Avery's Neonatology – Pathophysiology & Management of the. *Lippincott Williams & Wilkins*, 1274-356.
- Goodman & Gilman. (2005). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica* (10ª ed.). Lisboa: Mc Graw Hill.
- Howe, D., Honore, S., Sibley, L., & Derouin, F. (1997). Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* stains isolated from patients with toxoplasmosis. *Journal Clinic of Microbiology*, 1411-4.

- Jacquemard, F. (2003). Signes échographiques de la toxoplasmose congénitale. *Arch Pediatr*, 10, 35-8.
- Kaul, R. C. (2004). Detection of Immunoglobulin M Antibodies Specific for *Toxoplasma gondii* with Increased Selectivity for Recently Acquired Infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 42, 5705.
- Kaye, A. (November/ December de 2011). Toxoplasmosis: Diagnosis, Treatment, and Prevention in Congenitally Exposed Infants. *Journal of Pediatric Health Care*, 25, 355-364.
- Lebech, M., Joynton, D., Seitz, H., Thulliez, P., Gilbert, R., Dutton, G., et al. (1996). Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 799-805.
- Lopes, A., Dubey, J., Moutinho, O., Gargaté, M., Vilarés, A., Rodrigues, M., et al. (2011). Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in women from the North of Portugal in their childbearing years. *Cambridge University Press*, 1-6.
- Machado, M. I. (2005). *Conhecimento e prevenção da Toxoplasmose na grávida*. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
- Martindale. (2009). *The complete drug reference* (36^a ed.). London: Pharmaceutical press.
- Martins, C. (2002). Toxoplasmose na gravidez. *Revista Portuguesa Clínica Geral*, 333.
- Mendes da Graça, L. (2010). *Medicina Materno fetal* (4^a edição ed.). Lidel.
- Montaño, P. Y. (2010). Contato com gatos: um fator de risco para a toxoplasmose congénita? *Clínica Veterinária*, 86, 78-84.
- Moura George, F. H. (Norma 037/2011). *Exames laboratoriais na gravidez de baixo risco*. Ministério da Saúde: Direcção-Geral da Saúde.
- Murray, P., Rosenthal, K., & Pfaller, M. (2009). *Microbiología Médica* (6^a ed.). Barcelona: Elsevier.
- National Institutes of Health. (Junho de 2013). *Drug Information Portal*. Obtido em 1 de Junho de 2013, de National Library of Medicine: <http://druginfo.nlm.nih.gov/drugportal/ProxyServlet?mergeData=true&objectHandle=D>

BMaint&APPLICATION_NAME=drugportal&actionHandle=default&nextPage=jsp/drugportal/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=0018323449&QV1=CLINDAMYCIN

Neto, T. M., & Ângelo, H. (Outubro de 2011). *Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE*. (UCI NEO - Comunicações e Conferências) Obtido em 1 de Dezembro de 2012, de Repositório do Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE. Cuidados Intensivos Neonatais: <http://repositorio.chlc.min-saude.pt/handle/10400.17/1098>

Neves, D. (2004). *Parasitologia Humana* (11^o ed.). São Paulo: Atheneu.

Piccinni, M., Scaletti, C., Maggi, E., & Romagnani, S. (2000). Role of hormone-controlled Th1-and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *Journal neuroimmunology*, pp. 30-33.

Rascati, K. (2009). *Introdução à Farmacoeconomia* (1^a ed.). Artmed.

Romand, S., Chosson, M., Franck, J., Wallon, M., Kieffer, F., & Kaiser, k. (2004). Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol*, 3, 797-802.

Santos, J. V. (2009). *Estudo da vigilância serológica da Toxoplasmose nas utentes do Laboratório de Análises Clínicas Dr. Isabel Vicente (LIV)*. Dissertação de Mestrado em Análises Clínicas, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto.

Sociedade Portuguesa de Pediatria. (2007). *Toxoplasmose. Protocolos de Diagnóstico e Terapêutica em Infecçiology Perinatal*. Secção de Neonatologia. Porto: Angelini.

SPP & INSRJ (s.d.). *Vigilância epidemiológica da infecção congénita por Toxoplasma Gondii*. Unidade de vigilância pediátrica. Ministério da Saúde.

Switaj, K., Master, A., Skrzypczak, M., & Zaborowski, P. (2005). Recent trends in molecular diagnostics for *Toxoplasma gondii* infections. *Clin Microbiol Infect.*, 11, 170-6.

Szekeres-Bartho, J. (2002). Immunological relationship between the mother and the fetus. *International Reviews of immunology*, pp. 471-495.

Tamma, P., & Serwint, J. R. (2007). Toxoplasmosis. *Pediatrics*, 28, 470,471.

Glossário

Ácido fólico: da família dos folatos, ajuda a formar o ácido tetrahidrofólico, que actua como co-enzima, no metabolismo dos aminoácidos, na formação dos ácidos nucleicos, das hemácias e dos tecidos.

Bradizoíto: (do grego brady, lento) formas morfológicas de divisão lenta, que se encontram dentro de quistos, contidos nos tecidos. Variam em tamanho, forma e localização. É a forma mais resistente do parasita.

Coriorretinite: inflamação da retina e da coróide, que pode levar à cegueira total.

Efeito teratogénico ou teratogenicidade: efeito gerado por um agente, capaz de produzir danos ao embrião ou feto, durante a gravidez.

Encefalomielite: inflamação do cérebro e medula espinal.

Exantema: erupção cutânea, que ocorre em consequência de doenças agudas, provocadas por vírus, protozoários e parasitas.

Glaucoma: designação de um grupo de doenças, que atingem o nervo óptico e envolvem a perda de células ganglionares da retina.

Hepatoesplenomegália: aumento do volume do fígado e do baço.

Heteroxeno: que possui 2 ou mais hospedeiros.

Hidrocefalia: acumulação de líquido cefalorraquidiano (LCR), no interior da cavidade craniana (nos ventrículos ou no espaço subaracnoídeo), com aumento da pressão intracraniana, sobre o cérebro, podendo vir a causar lesões no tecido cerebral, assim como aumento e inchaço do crânio.

Hidropsia fetal: excesso de líquidos em duas ou mais áreas corporais, como tórax, abdómen ou pele. Possui um elevado risco de morte fetal.

Hiperamonemia: excesso de amônia no organismo.

Leucocoria: reflexo ou mancha branca na zona pupilar do olho.

Linfadenopatia: aumento dos linfonodos (gânglios linfáticos).

Macroencefalia: cérebro anormalmente grande, pesado e com mau funcionamento.

Microencefalia: tamanho da cabeça é menor, do que o tamanho típico, para a idade do feto ou criança.

Microftalmia: presença de um globo ocular de tamanho menor do que o normal.

Múltipara: designação para a mulher, que já teve uma primeira ou anteriores gravidezes.

Nistagmo: oscilações repetidas e involuntárias rítmicas, de um ou ambos os olhos, em algumas ou todas as posições de mirada.

Oocisto: forma morfológica que resulta da reprodução sexuada do parasita, no epitélio da mucosa intestinal do hospedeiro definitivo, sofre esporogonia, torna-se infectante e possui resistência à inativação química e ambiental.

Organomegália: crescimento anormal dos órgãos.

Pancitopenia: diminuição global de elementos celulares do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas).

Parasitocida: mata ou elimina o parasita.

Parasitostático: diminui ou cessa a multiplicação do parasita, sem matá-lo.

Petéquia: pequeno ponto vermelho no corpo (na pele ou mucosas), causado por uma pequena hemorragia de vasos sanguíneos.

Primípara: designação para a mulher, que se encontra na primeira gravidez.

Seroprevalência: número de pessoas numa população, que apresentam um resultado positivo, para uma doença específica, com base na serologia.

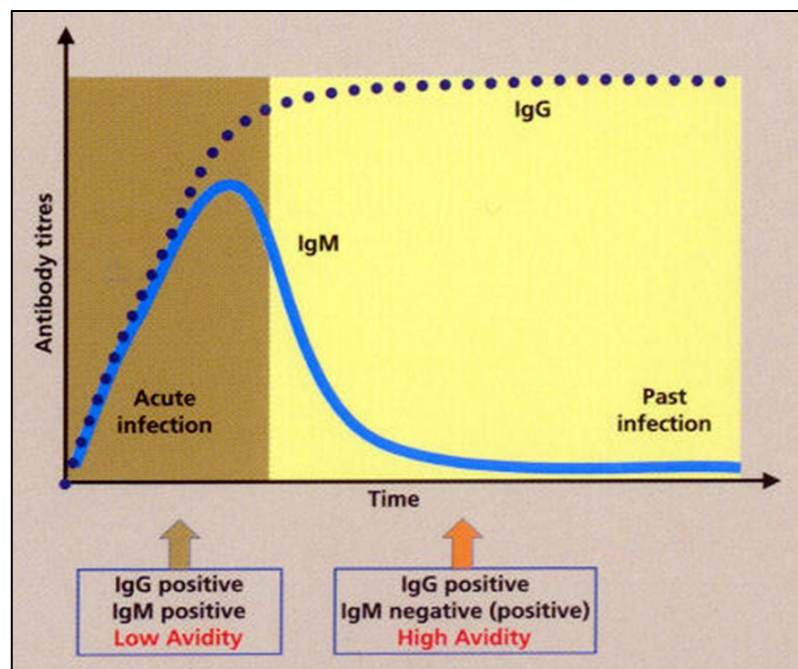
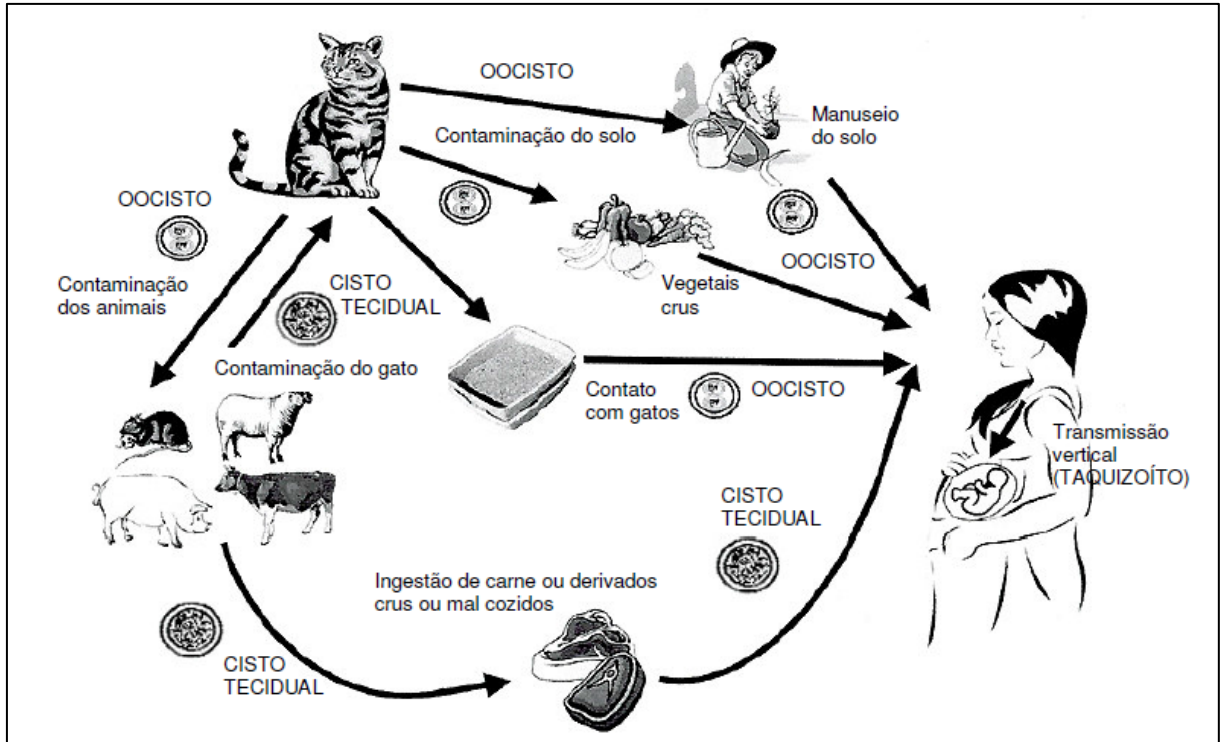
Taquizoíto: (do grego tachos, rápido) são formas morfológicas intracelulares de divisão rápida, podendo infectar hospedeiro definitivos e intermediários.

Trombocitopenia: redução do número de plaquetas no sangue.

Zoonose: doença infecciosa animal, que pode ser transmitida ao homem.

Anexos

Anexo I



Anexo II

Table 1.1 Summary of Landmarks in the History of *Toxoplasma gondii*^a

| Finding | Reference ^b |
|--|--|
| Etiologic Agent | |
| Protozoa found in the rodent <i>Ctenodactylus gundi</i> in Tunisia | Nicolle and Manceaux (1908) |
| Protozoa found in a rabbit in Brazil | Splendore (1908) |
| Name <i>Toxoplasma gondii</i> proposed (taxon = bow, plasma = image) | Nicolle and Manceaux (1909) |
| First viable <i>T. gondii</i> isolate obtained from an animal | Sabin and Olitsky (1937) |
| First isolate of <i>T. gondii</i> from human | Wolf et al. (1939) |
| Human and animal <i>T. gondii</i> proven identical | Sabin (1941) |
| Pathogenesis of toxoplasmosis, including hydrocephalus | Frenkel and Friedlander (1951); Frenkel (1953, 1956) |
| Parasite Morphology and Life Cycle | |
| <i>Tachyzoite (Trophozoite, Feeding Form, Proliferative Form, Endodyozoite)</i> | |
| Term tachyzoite proposed (tachy-fast, zoite-life) | Frenkel (1973) |
| Endodyogeny described | Goldman et al. (1958) |
| Ultrastructure described | Gustafson et al. (1954); Sheffield and Melton (1968) |
| <i>Tissue cyst, bradyzoite, cystozoite</i> | |
| Cyst recognized | Levaditi et al. (1928) |
| Cyst described cytologically | Frenkel and Friedlander (1951); Frenkel (1956) |
| Ultrastructure described | Wanko et al. (1962); Ferguson and Hutchison (1987) |
| Term bradyzoite proposed (bradys = slow, zoon = animal) | Frenkel (1973) |
| Term tissue cyst proposed | Dubey and Beattie (1988) |
| Bradyzoite resistance to digestive enzymes recognized | Jacobs et al. (1960a) |
| Development of tissue cysts and bradyzoites described | Dubey and Frenkel (1976) |
| Complete biology of bradyzoites and tissue cysts reviewed | Dubey et al. (1998) |
| <i>Feline Enteroepithelial Stages</i> | |
| Coccidian phases described | Frenkel et al. (1970); Hutchison et al. (1970); Sheffield and Melton (1970); Dubey and Frenkel (1972) |
| Oocyst morphology described | Dubey et al. (1970b) |
| Five asexual <i>T. gondii</i> types (A–E) described | Dubey and Frenkel (1972) |
| Ultrastructure of coccidian stages described | Sheffield (1970); Piekarski et al. (1971); Ferguson et al. (1974, 1975, 1979a,b); Christie et al. (1978); Speer, Clark, and Dubey (1998); Speer and Dubey (2005) |
| Transmission | |
| <i>Congenital</i> | |
| Transmission demonstrated in human | Wolf et al. (1939) |
| Repeated transmission found in house mouse | Beverley (1959) |
| Congenital transmission found in a large wild animal species, white-tailed deer | Dubey et al. (2008) |

Table 1.1 Summary of Landmarks in the History of *Toxoplasma gondii*^a (Continued)

| Finding | Reference ^b |
|--|---|
| <i>Carnivorism, Transmission by Meat of Intermediate Hosts</i> | |
| Suggested carnivorous transmission | Weinman and Chandler (1954) |
| Transmission by meat found in humans | Desmonts et al. (1965) |
| <i>Fecal-Oral</i> | |
| Transmission by a resistant fecal form of <i>T. gondii</i> demonstrated | Hutchison (1965) |
| Coccidian phase recognized | Hutchison et al. (1970, 1971); Frenkel et al. (1970); Dubey et al. (1970a,b); Sheffield and Melton (1970); Overdulse (1970) |
| Definitive and intermediate hosts defined, including shedding of oocysts only by felids | Frenkel et al. (1970); Miller et al. (1972); Jewell et al. (1972) |
| First oocyst-inhaled/ingested human toxoplasmosis outbreak described | Teutsch et al. (1979) |
| Genetics and Different Genetic <i>T. gondii</i> Strains | |
| Recombinants and genetic crosses produced | Pfefferkorn and Pfefferkorn (1980) |
| Isoenzyme differences used to distinguish <i>T. gondii</i> strains | Dardé et al. (1987); Tibayrene et al. (1991) |
| Restriction fragment length polymorphism used to group <i>T. gondii</i> strains into 3 types (I,II,III) | Sibley et al. (1992); Howe and Sibley (1995) |
| National, continental, intercontinental, and pandemic <i>T. gondii</i> strains distinguished | Lehmann et al. (2006) |
| <i>T. gondii</i> genome annotated | Khan et al. (2005) |
| Immunity and Protection | |
| <i>T. gondii</i> neutralizing antibody recognized | Sabin and Ruchman (1942) |
| Antibodies found to kill extracellular but not intracellular <i>T. gondii</i> | Sabin and Feldman (1948) |
| Protection transferred by immune lymphoid cells but not by antibodies | Frenkel (1967) |
| Interferon gamma found to be main cytokine for protection | Suzuki et al. (1988) |
| Role of CD4+ and CD8+ cells in protection defined | Gazzinelli et al. (1991) |
| Toxoplasmosis in Humans | |
| <i>Congenital</i> | |
| First proven case of congenital toxoplasmosis described | Wolf et al. (1939) |
| Typical tetrad clinical signs described (hydrocephalus or microcephalus, chorioretinitis, intracerebral calcification) | Sabin (1942) |
| <i>Acquired</i> | |
| First case in a child | Sabin (1941) |
| Fatal toxoplasmosis in adults found | Pinkerton and Weinman (1940) |
| Lymphadenopathy recognized as the most frequent symptom | Siim (1956); Beverley and Beattie (1958) |
| Susceptibility to toxoplasmosis in AIDS patient recognized | Luft et al. (1983) |

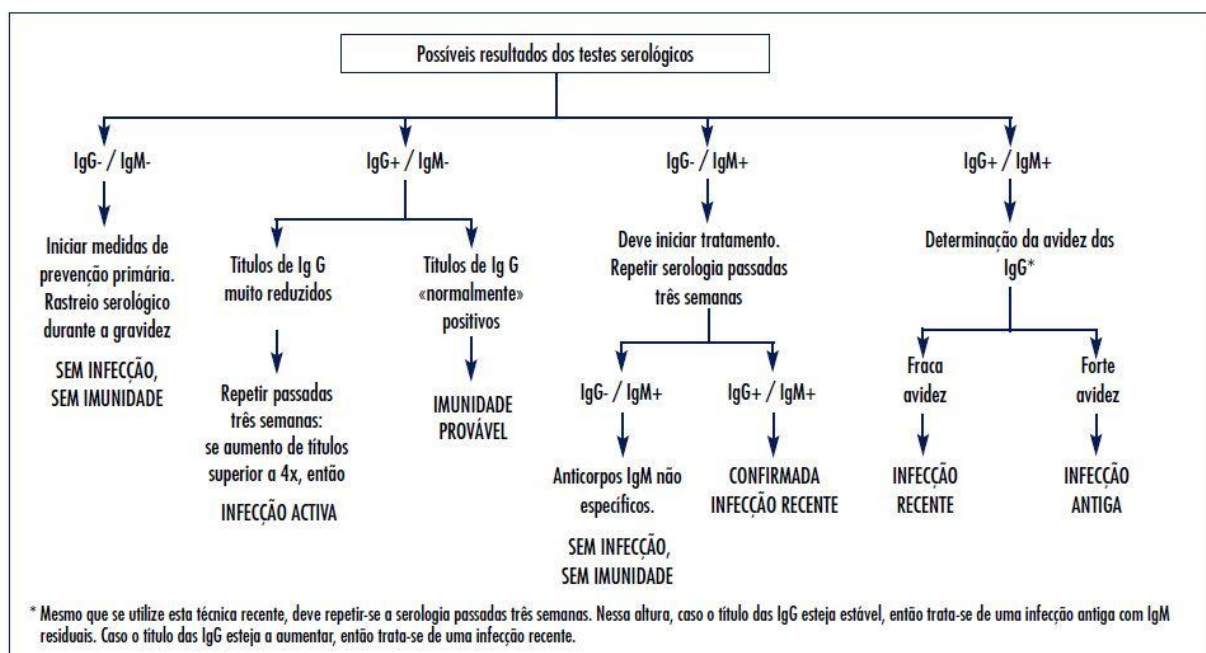
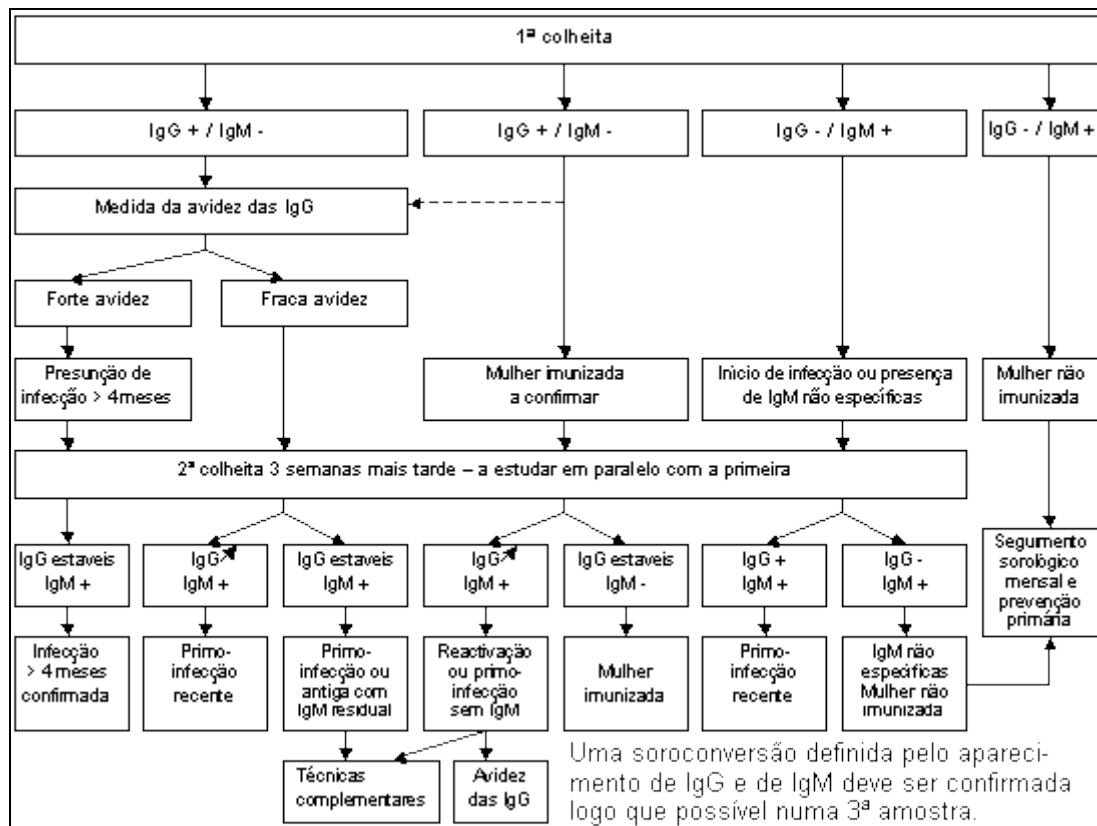
(continued)

Table 1.1 Summary of Landmarks in the History of *Toxoplasma gondii*^a (Continued)

| Finding | Reference ^b |
|--|--|
| Chronic Infection | |
| Cysts found in autopsy slides, indicating chronic asymptomatic infection | Plout (1946); Kean and Grocott (1947) |
| Toxoplasmosis in Other Animals | |
| Toxoplasmosis found in a domestic animal, dog | Mello (1910) |
| Immunosuppressive canine distemper virus influenced clinical toxoplasmosis outcome in dogs | Campbell et al. (1955) |
| Epidemic toxoplasmosis abortions in sheep recognized | Hartley and Marshall (1957) |
| Toxoplasmosis in animals reviewed critically | Dubey and Beattie (1988) |
| Toxoplasmosis found a common infection in a marine mammal species, sea otter | Cole et al. (2000) |
| Diagnosis | |
| Novel Sabin-Feldman dye test described | Sabin and Feldman (1948) |
| <i>Toxoplasma</i> skin test as a survey tool | Frenkel (1948) |
| Tests developed to detect IgM antibodies in cord blood | Remington et al. (1968); Desmonts et al. (1981) |
| Simple direct agglutination test developed (DAT, MAT) | Desmonts and Remington (1980); Dubey and Desmonts (1987) |
| First validation of a serologic test using isolation of the parasite as standard | Dubey et al. (1995a); Dubey (1997) |
| PCR test developed to detect <i>T. gondii</i> DNA using B1 gene | Burg et al. (1989) |
| Treatment | |
| Sulfonamides found effective against <i>T. gondii</i> | Sabin and Warren (1942) |
| Pyrimethamine found synergistic with sulfonamides against dividing tachyzoites | Eyles and Coleman (1953) |
| Folic acid and yeast improves activity of sulfadiazine and pyrimethamine | Frenkel and Hitchings (1957) |
| Spiramycin found to have anti-toxoplastic activity | Garin and Eyles (1958) |
| Clindamycin found to be anti-toxoplastic | McMaster et al. (1973); Araujo and Remington (1974) |
| Prevention and Control | |
| Prophylactic treatment, and screening of pregnant women initiated in Austria and France to reduce congenital toxoplasmosis | Thalhammer (1973, 1978); Desmonts and Couvreur (1974a,b) |
| Hygienic measures advocated to prevent human exposure to oocysts | Frenkel and Dubey (1972) |
| Thermal curves to kill <i>T. gondii</i> in meat by cooking, freezing, and irradiation constructed | Dubey et al. (1986); Dubey et al. (1990); Kotula et al. (1991) |
| Animal production practices developed to reduce <i>T. gondii</i> infection in farm animals | Dubey et al. (1995b); Weigel et al. (1995) |
| Low prevalence of <i>T. gondii</i> in pigs correlated with reduction of seroprevalence of <i>T. gondii</i> in humans | Dubey et al. (2005); Jones et al. (2007) |
| Vaccination | |
| A vaccine to reduce fetal losses in sheep commercialized | Wilkins and O'Connell (1983); Buxton and Innes (1995) |
| Ts-4 vaccine for intermediate host | Waldeland and Frenkel (1983) |
| T-263 vaccine to prevent oocyst shedding by cats | Frenkel et al. (1991) |

^a From Dubey.⁴²⁰^b For references see Dubey.⁴²⁰

Anexo III



Anexo IV

APROVADO EM 27-12-2006 – INFARMED

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOME DO MEDICAMENTO: ROVAMYCINE 500 comprimidos revestidos 1,5 milhões de U.I.

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA: Cada comprimido contém 1,5 milhões de U.I. de espiramicina base.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

- Toxoplasmose na mulher grávida (nos restantes indivíduos, o tratamento de referência é sulfadiazina e pirimetamina, sendo a espiramicina uma alternativa quando este tratamento não é possível).

| | |
|--------------|--|
| Toxoplasmose | Em mulheres grávidas na prevenção da transmissão ao feto: desde o diagnóstico até ao parto |
|--------------|--|

Grupos Especiais: Insuficientes renais: Dado o índice muito reduzido de eliminação renal, não é necessário qualquer ajuste de dose nestes doentes.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Como não foram realizados estudos controlados em recém-nascidos, não se recomenda o uso de espiramicina neste grupo de doentes. Caso seja considerado necessário, o tratamento deve efectuar-se sob vigilância médica rigorosa, incluindo controlo do ECG. Como foram relatados casos muito raros de hemólise aguda em doentes com deficiência da glucose-6-fosfato desidrogenase, não se recomenda o uso de espiramicina neste tipo de doentes. A espiramicina é conhecida por ter pouco ou nenhum efeito nas isoenzimas hepáticas docitocromo P450 e pode por isso, produzir menos interações do que os macrólidos metabolizados por este sistema enzimático.

GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

Gravidez

A segurança da espiramicina durante a gravidez não foi estudada em grandes ensaios controlados. Neste sentido, deverá ter-se em conta a relação risco/benefício antes de prescrever espiramicina na gravidez. No entanto, ensaios clínicos pequenos indicam que a espiramicina é segura quando utilizada na gravidez para prevenção de toxoplasmose; tem sido utilizada com segurança durante muitos anos em mulheres grávidas. Estima-se que o risco de transmissão materno-fetal e anomalias congénitas seja 60% maior na toxoplasmose não tratada.

Aleitamento: Como a espiramicina é eliminada no leite materno, não se recomenda o seu uso em mulheres que amamentam.

EFEITOS SECUNDÁRIOS

São pouco frequentes, discretos e reversíveis, podendo ocasionalmente ser necessária a interrupção do tratamento.

Doenças do sangue e do sistema linfático: Casos muito raros de hemólise aguda foram notificados.

Doenças do sistema imunitário: Rash, urticária, prurido. Muito raramente angioedema e choque anafilático. Casos isolados de vasculite, incluindo Henoch-Shonelin púrpura.

Doenças do sistema nervoso: Casos raros de parestesia transitória

Doenças gastrointestinais: Náuseas, vômitos, diarreia e casos muito raros de colite pseudo-membranosa foram notificados nas formas orais.

Perturbações gerais e alterações no local de administração (apenas para a forma parentérica): Casos raros de intolerância local venosa.

Exames complementares de diagnóstico: Foram notificados casos muito raros de alterações nos testes de função hepática.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

À semelhança do que acontece com outros macrólidos a resistência à espiramicina resulta de dois mecanismos: alteração do local de ligação e bomba de efluxo. A alteração do local de ligação envolve metilação específica nas subunidades 50S ribossomais conduzindo à redução da ligação da espiramicina. É feito pelo gene *erm* bacteriano que codifica a síntese de enzimas ribossomais metilase. O aumento do efluxo antibacteriano é mediado pelo gene plasmidico *mef* que codifica para uma proteína responsável pelo mecanismo da bomba de efluxo. A espiramicina pode demonstrar resistência cruzada com estirpes Gram positivas resistentes à eritromicina.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

- Absorção: a absorção da espiramicina é rápida (tempo de semi-absorção = 20 minutos) mas incompleta. Não é alterada pela ingestão de alimentos.
- Distribuição: após administração oral de 6 milhões U.I., a concentração sérica máxima (pico de 3,3 mcg/ml) obtém-se entre 1 hora 30 min. e 3 horas. A semi-vida plasmática é aproximadamente de 8 horas. Possui uma excelente difusão salivar e tecidual (pulmões: de 20 a 60 mcg/g; amígdalas: de 20 a 80 mcg/g; seios infectados: de 75 a 110 mcg/g; ossos: de 5 a 100 mcg/g). Dez dias após o final do tratamento ficam de 5 a 7 mcg/g de princípio activo no baço, no fígado e nos rins. A espiramicina não penetra no L.C.R. mas passa para o leite materno. A ligação às proteínas plasmáticas é fraca (10% aprox.).
- Biotransformação: a espiramicina é metabolizada no fígado com formação de metabolitos não conhecidos quimicamente, mas activos.
- Excreção: na urina encontra-se só 10% da dose ingerida. A eliminação biliar é muito importante com níveis de 15 a 40 vezes superiores às concentrações séricas. Aparece em quantidades desprezáveis nas fezes.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA: Os estudos em animais falharam na demonstração de toxicidade clínica relevante relacionada com a administração de espiramicina. Não foi demonstrada mutagenicidade quer in vivo quer in vitro, e em estudos até 2 anos, em ratos, não houve evidência de carcinogenicidade. A espiramicina não é nem embriotoxica nem teratogénica quando administrada em doses normais a ratas e coelhas grávidas. No entanto, em doses maiores, pode ocorrer embriotoxicidade em coelhos, mas relacionados com a flora bacteriana gastrointestinal e que ocorrem com outros antibióticos com actividade antibacteriana em bactérias Gram-positivas.

LISTA DE EXCIPIENTES:

Sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, amido de milho pré-gelatinizado, hidroxipropilcelulose, croscarmellose sódica, celulose microcristalina.

Revestimento: dióxido de titânio, macrogol 6 000 e hipromelose.

Espiramicina - Apresentação comercial sob a denominação de Rovamicina. Comprimidos de 500mg.

APROVADO EM 12-01-2007 - INFARMED
FOLHETO INFORMATIVO
Pirimetamina 25 mg Comprimidos

-Tratamento da toxoplasmose:

O tratamento não é normalmente necessário para infecções moderadas ou assintomáticas de toxoplasmose. A pirimetamina utilizada concomitantemente com uma sulfonamida é eficaz no tratamento das seguintes condições associadas a infecções por Toxoplasma: Infecção fetal confirmada após infecção materna durante a gravidez. No tratamento da toxoplasmose, a pirimetamina não deve ser usada em monoterapia. Deve ser combinada com um agente sinérgico, normalmente uma sulfonamida administrada oralmente.

- Tome especial cuidado:

Durante a gravidez e noutras condições que predispõem a deficiência de folatos, deve administrar-se um suplemento. A co-administração de um suplemento de folatos é necessária para o tratamento da toxoplasmose. Devem efectuar-se contagens sanguíneas totais semanalmente e até duas semanas após o tratamento ser concluído. Em doentes imunodeprimidos, a contagem sanguínea total deve ser feita duas vezes por semana. Se ocorrerem sintomas de deficiência de folatos, o tratamento deve ser descontinuado e administradas doses elevadas de folinato de cálcio. Deve administrar-se folinato de cálcio, dado que o ácido fólico não corrige a deficiência de folatos devida a inibidores da dihidrofoloreductase. A pirimetamina pode exacerbar a deficiência de folatos em indivíduos predispostos a esta condição por doença ou malnutrição; assim deve ser-lhes administrado um suplemento de folinato de cálcio. Em doentes com anemia megaloblástica resultante de deficiência em folatos, os riscos versus benefícios da administração de pirimetamina devem ser cuidadosamente analisados. A pirimetamina deve ser administrada com precaução a doentes com história de convulsões; devem evitar-se doses de carga elevadas nesses doentes. Quando uma sulfonamida é administrada, deve assegurar-se uma adequada gestão de fluidos para minimizar o risco de cristalúria. Devem observar-se as precauções gerais aplicáveis às sulfonamidas, dado que a pirimetamina é administrada com uma sulfonamida.

Uso na insuficiência renal: O rim não é a principal via de excreção da pirimetamina e a excreção não é significativamente alterada em doentes com insuficiência renal. Não há contudo, dados substanciais sobre o uso de pirimetamina em doentes com insuficiência renal. Devido à falta de dados sobre a possibilidade teórica de ocorrência de metabolitos activos com o tratamento prolongado, deve ter-se precaução nos doentes com insuficiência renal. Não se sabe se a pirimetamina é dialisável e dado que esta é co-administrada com uma sulfonamida, deve ter-se precaução de modo a evitar a acumulação da sulfonamida em doentes com insuficiência renal.

Uso na insuficiência hepática: O fígado é a principal via para o metabolismo da pirimetamina. Dados sobre o uso de pirimetamina em doentes com insuficiência hepática são limitados. A pirimetamina em combinação com sulfonamidas tem sido usada eficazmente para tratar a toxoplasmose em doentes com insuficiência hepática moderada. Não há recomendações gerais para reduções de dose nos estados de insuficiência hepática mas deve considerar-se um ajustamento de dose em casos individuais. A Pirimetamina pode, pelo seu modo de acção, conduzir à depressão do metabolismo do folato em doentes a receber tratamento com outros inibidores de folatos, ou agentes associados com mielosupressão. A elevada ligação às proteínas exibida pela pirimetamina pode prevenir a ligação proteica por outros compostos. Isto pode afectar a eficácia ou toxicidade do fármaco concomitante dependendo dos níveis de fármaco não ligado.

Gravidez e aleitamento

Gravidez: A pirimetamina combinada com sulfonamidas tem sido usada no tratamento da toxoplasmose durante a gravidez. Esta infecção acarreta um grave risco para o feto. A pirimetamina atravessa a placenta e, ainda que teoricamente todos os inibidores dos folatos administrados durante a gravidez acarretem risco de malformações fetais, não tem havido relatos que demonstrem com certeza que a pirimetamina está associada com a teratogenicidade humana. Contudo, a pirimetamina deve administrar-se com precaução e deve ser dado um suplemento de folatos em mulheres grávidas

a receberem pirimetamina. Deve ser dada atenção ao tratamento de todos os casos suspeitos de toxoplasmose adquirida durante a gravidez. Os riscos associados à administração de pirimetamina devem ser ponderados em função do risco de aborto ou malformação fetal devidos à infecção. O tratamento com pirimetamina e sulfadiazina durante a gravidez está indicado na presença de infecção fetal ou placentária confirmada, ou quando há risco de sequelas graves para a mãe. Contudo, em função do risco teórico do aumento de malformações fetais com o uso de pirimetamina no início da gravidez, o seu uso em terapia combinada deve ser restringido aos segundo e terceiro trimestres. Consequentemente é aconselhável uma terapia alternativa no primeiro trimestre da gravidez e até que o diagnóstico seja confirmado.

Aleitamento:

A pirimetamina passa para o leite materno. Estima-se que durante um período de 9 dias, um bebé com peso médio receba cerca de 45% da dose ingerida pela mãe. Dadas as doses elevadas de pirimetamina e sulfonamida necessárias ao tratamento da toxoplasmose, a amamentação deve ser evitada durante o tempo do tratamento.

Tratamento da toxoplasmose:

Pirimetamina deve ser administrada concomitantemente com sulfadiazina ou outra sulfonamida apropriada. Os dados da eficácia de combinações versus pirimetamina em monoterapia são limitados. Para doentes com intolerância às sulfonamidas deve considerar-se a substituição da sulfonamida por outro fármaco como a clindamicina. No tratamento da toxoplasmose, deve ser administrado um suplemento de folatos a todos os doentes a receber pirimetamina, para diminuir o risco de depressão da medula óssea. Não têm sido efectuados estudos de dose/resposta da pirimetamina no tratamento da toxoplasmose.

Sinais e sintomas:

Ocorreram vômitos e convulsões em casos de sobredosagem aguda, grave. Pode também ocorrer ataxia, tremor e depressão respiratória. Têm sido relatados casos isolados fatais resultantes de uma sobredosagem aguda de pirimetamina. O excesso crónico nas doses administradas pode conduzir a depressão da medula óssea (ex.: anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia) resultante da deficiência em ácido fólico. Deve haver um aporte de fluidos adequado para assegurar uma diurese óptima. Nas doses necessárias para o tratamento da toxoplasmose, a pirimetamina pode produzir mielosupressão com anemia, leucopenia e trombocitopenia.

Pirimetamina - Não existe apresentação comercial. O doseamento deve ser realizado na farmácia do hospital.

APROVADO EM 08-03-2007 - INFARMED
Labdiazina 500 mg Comprimidos
Sulfadiazina

ANTES DE TOMAR:

Se tem insuficiência renal ou hepática graves, distúrbios hematológicos, porfíria aguda, lúpus eritematoso disseminado e deficiência da Glucose-6 fosfatodesidrogenase, a sulfadiazina está contraindicada. Para evitar o risco de cristalúria, todos os doentes medicados com sulfadiazina devem ser adequadamente hidratados, de forma a terem uma diurese de, no mínimo, 1200 a 1500 cc. O tratamento deve ser suspenso de imediato caso surja rash cutâneo, pelo risco de evolução para formas mais graves de reacções de hipersensibilidade. Deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência hepática ou renal, podendo ser necessário um ajuste de dosagem neste último caso.

Gravidez e aleitamento

Como qualquer medicamento, a sulfadiazina deve ser utilizada com precaução e apenas quando os benefícios superem os riscos, na gravidez. A sulfadiazina atravessa a barreira placentária, não tendo sido comprovados até à data efeitos teratogénicos no feto. No entanto, não deve ser administrada no terceiro trimestre, especialmente perto do termo da gravidez, devido ao risco de indução de kernicterus no recém-nascido (danos cerebrais provocados pelo excesso de bilirrubina no sangue. A bilirrubina é a substância responsável pela coloração amarelada de alguns bebés ao nascer, que vulgarmente se denomina icterícia). A sulfadiazina é eliminada no leite materno, em concentrações baixas, não tendo revelado efeitos nocivos para recém-nascidos de termo e saudáveis. Não deverá no entanto ser administrada a mães que amamentem recém-nascidos prematuros ou com outras patologias, especialmente hiperbilirrubinémia ou deficiência da Glucose-6-fosfato desidrogenase.

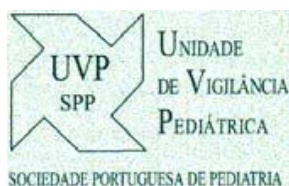
EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Um dos efeitos secundários mais graves e frequentes do uso da sulfadiazina é a indução de cristalúria (presença de cristais na urina) que pode levar à insuficiência renal. Por este motivo, os doentes medicados com este fármaco devem ser hidratados, adequadamente. Têm sido referidas reacções ocasionais de hipersensibilidade cutânea que podem ir do simples rash a formas graves de eritema multiforme (Síndrome de Stevens Johnson).

A substância activa é a Sulfadiazina. Cada comprimido de Labdiazina contém 500 mg de sulfadiazina. Os outros componentes são: Ácido esteárico, Amido de milho, Gelatina, Talco.

Sulfadiazina - Apresentação comercial sob a denominação de Labdiazina. Prescrever com indicação de manipular apresentações de x mg, uma vez que tem que ser pesado na farmácia.

Anexo V



_____._____

INFECÇÃO CONGÉNITA POR *Toxoplasma gondii*

Caro Colega, agradecemos o preenchimento deste questionário e o seu rápido reenvio no envelope pré-pago. Por favor, responda ao maior número possível de questões utilizando maiúsculas. A informação recolhida é confidencial e só para uso em investigação médica. **Muito obrigado pela sua colaboração.**

mês _____

Nome ou vinheta do notificador

nº de código _____

Telefone _____ ou _____

Fax _____

E-mail.....Médico Assistente.....

1. Nome da mãe (iniciais) _____ Nome do doente (iniciais) _____

3. Data de Nascimento _____ 4. Sexo : M / F

RECÉM-NASCIDO

Hospital de Nascimento Idade gestacional _____ Peso ao nascer _____

Sinais ou sintomas de doença: não _____ sim _____

ACIU _____ Clínica de sépsis _____ Hepatite _____ Colestase _____ Anemia _____ Trombocitopénia _____

Leucopénia / Neutropénia _____ Hepatoesplenomegália _____ Hidrocefalia _____ Calcificações intracranianas _____

Coriorretinite _____

Outros _____ Quais

IgG _____ IgM _____ IgA _____ PCR no sangue _____

Exame citoquímico do LCR

PCR no LCR.....

Ecografia Transfontanelar.....

Exame oftalmológico.....

Provas de função hepática.....

Terapêutica: Rovamicina _____ Pirimetamina _____ Sulfadiazina _____ Acido fólico _____ Corticóides _____

GRAVIDEZ _____ G _____ P Idade materna

SEROLOGIA PARA TOXOPLASMOSE

Antes da gravidez não _____ sim _____ Especifique IgG IgM

Durante a gravidez actual sim _____ não _____ Valores 1ºT IgG IgM

Avaliação das IgG Baixa _____ Elevada _____ Média _____ 2ºT IgG IgM

3ºT IgG IgM

Diagnóstico pré-natal: sim ☐ não ☐

- Ecografia alterada sim ☐ não ☐ Idade gestacional semanas

- Amniocentese sim ☐ não ☐ Idade gestacional semanas

Resultado da PCR no LA Pesquisa de Ag no murganho injectado com LA.

Outros exames.....

Doença materna na gravidez Outras serologias positivas.....

Terapêutica na gravidez

Espiramicina: Início Fim..... (data e mês de gestação)

Pirimetamina+ sul diazina+ ácido folínico: Início Fim..... (data e mês de gestação)

Proposta para IMG: não ☐ sim ☐

Resultado da autópsia fetal em caso de IMG

ALTA

Idade na alta horas/dias/meses

Clínica na alta.....

Óbito: não ☐ sim ☐ Idade ao óbito horas/dias/meses

Causa:.....

Resultado da autópsia:.....

Observações:.....

Nome e contacto do médico assistente da criança.....

OBJECTIVOS DO ESTUDO

Objectivos primários: Conhecer o número de novos casos diagnosticados por ano em Portugal, a sensibilidade e especificidade dos exames utilizados para o seu diagnóstico, as manifestações e sequelas da infecção congénita e a sua eventual relação com o genótipo da estirpe de *T. gondii* responsável pela infecção, quando for possível determiná-lo.

Objectivo secundário: determinar se a política de rastreio universal da grávida deve ser mantida.

METODOLOGIA

O estudo será realizado através da UVP de SPP em parceria com o INSRJ. Os cartões da UVP serão enviados a todos os pediatras e neonatologistas. Deste modo serão englobadas no estudo todas as crianças diagnosticadas após o nascimento e também as situações seguidas nos Centros de Diagnóstico Pré-Natal de que os neonatologistas e pediatras são parte, possibilitando o conhecimento dos casos de IMG por esta infecção. O método de captura e recaptura será realizado em colaboração com os laboratórios de referência para a toxoplasmose em Portugal. **A identificação do médico assistente é muito importante, uma vez que permite o contacto posterior para conhecimento da evolução da criança.** O estudo terá a duração inicial prevista de 2 anos. Os resultados serão publicados em revista indexada, em língua inglesa.

Anexo VI

| Região | Para se proteger da toxoplasmose tomou algum cuidado especial (em %) | | | Nº de pessoas inquiridas |
|------------------|--|-------------|-------------|--------------------------|
| | Sim | Não | Não sabe | |
| Braga | 54,5 | 33,7 | 11,5 | 380 |
| Bragança | 53,7 | 34,3 | 11,9 | 67 |
| Porto | 64,9 | 24,2 | 10,9 | 886 |
| Viana do castelo | 70,2 | 17,9 | 11,9 | 84 |
| Vila Real | 64,7 | 24,1 | 11,2 | 116 |
| Norte | 62,1 | 26,6 | 11,3 | 1533 |
| Aveiro | 58,1 | 25,6 | 16,3 | 356 |
| Castelo Branco | 61,0 | 30,5 | 8,5 | 82 |
| Coimbra | 64,7 | 28,2 | 7,1 | 482 |
| Guarda | 68,0 | 24,0 | 8,0 | 100 |
| Leiria | 72,2 | 22,5 | 5,3 | 302 |
| Viseu | 56,1 | 35,6 | 8,3 | 132 |
| Centro | 53,9 | 26,9 | 9,2 | 1454 |
| Lisboa | 74,8 | 20,0 | 5,2 | 1803 |
| Santarém | 69,1 | 25,1 | 5,8 | 395 |
| Setúbal | 75,0 | 20,2 | 4,8 | 420 |
| LVT | 73,7 | 21,1 | 5,2 | 1898 |
| Beja | 71,6 | 23,2 | 5,2 | 155 |
| Évora | 62,8 | 33,1 | 4,1 | 121 |
| Portalegre | 63,2 | 22,1 | 14,7 | 136 |
| Alentejo | 66,3 | 25,7 | 8 | 412 |
| Faro | 68,4 | 25,1 | 6,4 | 171 |
| Algarve | 68,4 | 25,1 | 6,4 | 171 |
| Total | 67,1 | 24,7 | 8,2 | 5468 |